Aus der Neurologischen Universitätsklinik
der Ruhr-Universität Bochum
Krankenanstalten Bergmannsheil
(Leiter: Prof. Dr. H. W. Delank)

Liquor cerebrospinalis und Elektroencephalogramm bei computertomographisch nachgewiesenen Hirnatrophien

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
BERTHOLD HOBERG
aus Bochum

1982 - 1983

Aus der Neurologischen Universitätsklinik
der Ruhr-Universität Bochum
Krankenanstalten Bergmannsheil
(Leiter: Prof. Dr. H. W. Delank)

Liquor cerebrospinalis und Elektroencephalogramm bei computertomographisch nachgewiesenen Hirnatrophien

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
BERTHOLD HOBERG
aus Bochum

1982

Vorsitzender des Promotionsausschusses:	Prof. Dr. F. Selenka
Referent:	Prof. Dr. H.W. Delank
Korreferent:	Prof. Dr. E. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 14.9.1983

Abstract

HOBERG, BERTHOLD:

LIQUOR CEREBROSPINALIS UND ELEKTROENCEPHALOGRAMM BEI COMPUTERTOMOGRAPHISCH NACHGEWIESENEN HIRNATROPHIEN

Bei 94 Patienten mit computertomographisch nachgewiesenen Hirnatrophien und 65 zum Vergleich herangezogenen organneurologisch gesunden Patienten wurde eine umfangreiche Liquordiagnostik durchgeführt und darüber hinaus bei jedem Patienten ein EEG abgeleitet. Die gewonnenen Untersuchungsdaten wurden insbesondere unter Berücksichtigung der der Hirnatrophie zugrunde liegenden verursachenden Grundkrankheiten unter folgenden Gesichtspunkten untersucht: Zusammenhänge zwischen den Grunderkrankungen und den gewonnenen Liquorbefunden, Beziehungen zwischen den Liquorveränderungen und Lokalisation sowie Schweregrad der Hirnatrophie, Beziehungen zwischen dem Schweregrad der Hirnatrophie und dem Alter der Patienten, Beziehungen zwischen dem Schweregrad der Hirnatrophie und dem psychopathologischen Befund, Beziehungen zwischen dem Schweregrad der Hirnatrophie und dem EEG-Befund sowie EEG- und Liquorbefund bei Progredienz und Stillstand der Hirnatrophie.
Die wichtigsten Ergebnisse waren die folgenden:
Ein im Zusammenhang mit einer Hirnatrophie erhobener pathologischer Liquorbefund ist nicht auf den Hydrocephalus ex vacuo selbst zurückzuführen, sondern immer als Ausdruck eines der Hirnatrophie zugrunde liegenden verursachenden Krankheitsprozesses oder eines davon unabhängigen weiteren auch außerhalb des ZNS ablaufenden Krankheitsgeschehens zu interpretieren.
Ein exsudatives Liquorsyndrom beschränkte sich fast ausschließlich auf die Fälle mit Encephalomyelitis disseminata, ein transsudatives Liquorsyndrom sowie ein pathologischer Liquor-Lactatgehalt ließen sich am häufigsten bei den Fällen mit cerebrovaskulärer Erkrankung nachweisen, mit Ausnahme der Fälle mit MS konnten Hinweise auf autoimmunologische Phänomene nur in vereinzelten Ausnahmefällen gefunden werden. Es bestand eine deutliche Altersabhängigkeit der Liquorraumweiten. Psychopathologische Auffälligkeiten fanden sich gerade bei schweren Hirnatrophien. Eine Liquoruntersuchung ist gerade im Zusammenhang mit der EEG-Diagnostik von hoher klinisch-diagnostischer Valenz hinsichtlich der Frage einer Progredienz der Hirnatrophie.

UNIV. LEIPZIG

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1	Allgemeine Voraussetzungen	1
1.1.1	Die craniale Computertomographie - heutige Methode der Wahl zur Diagnose von Hirnatrophien	1
1.1.2	Der Hydrocephalus internus bzw. externus - makroskopisch faßbares Symptom einer Hirnatrophie	4
1.1.3	Definition des Begriffs "Hirnatrophie"	4
1.1.4	Hirnatrophie und klinischer Befund	6
1.1.5	Einteilung der Hirnatrophien	7
1.1.6	Sekundäre hirnatrophische Syndrome bzw. Prozesse	8
1.1.6.1	Hirnatrophie bei vaskulär bedingter Encephalopathie	9
1.1.6.2	Hirnatrophie bei cerebralen Anfallsleiden	10
1.1.6.3	Hirnatrophie bei Encephalomyelitis disseminata	11
1.1.6.4	Hirnatrophie bei chronischem Alkoholabusus	11
1.1.7	Primäre hirnatrophische Syndrome bzw. Prozesse	14
1.1.7.1	Zur Genese bestimmter Formen der primären hirnatrophischen Syndrome bzw. Prozesse	15
1.2	Spezielle Voraussetzungen	23
1.2.1	Zur Problematik der Vergleichbarkeit von Liquorbefunden bei geänderter Methodik	23
1.2.2	Liquorbefunde bei Hirnatrophien - Ergebnisse früherer Untersuchungen	27
1.2.3	Der Lactatgehalt des Liquor cerebrospinalis bei gestörtem cerebralem Energiestoffwechsel im Rahmen akuter und chronischer cerebraler Hypoxie	37
2.	Fragestellung	44
2.1	Einzelziele der Untersuchungen	44
2.2	Voraussetzungen zum Verständnis einer kausalgenetischen Interpretationsweise von Liquorbefunden	45
2.2.1	Bildung, Zirkulation und Resorption des Liquor cerebrospinalis	46
2.2.2	Stoffaustauschvorgänge zwischen Liquor- und Blutkompartiment am Blut-Liquor- bzw. Blut-Hirnschrankensystem	49

Seite

2.2.3	Liquorbefunde bei Hirnschrankenfunktionsstörungen	50
2.2.3.1	Die Liquorelektrophorese im Rahmen gestörter Permeabilitätsverhältnisse an der Bluthirnschranke	53
2.2.4	Liquorbefunde bei Liquordysproteinosen als Begleitphänomen gestörter Bluteiweißverhältnisse	55
2.2.5	Liquorbefunde bei autochthoner, "hirneigener" Bildung von Immunglobulinen	56
2.2.6	Bedingungsgefüge für eine Liquordysproteinose	57
3.	Methodik	58
3.1	Patientenkollektiv	58
3.2	Vergleichskollektiv organneurologisch gesunder Patienten	58
3.3	Liquoruntersuchungen und Referenzuntersuchungen des Serums	58
3.4	Auswertung der mit Hilfe der Methode der cranialen Computertomographie gewonnenen Tomogramme	61
4.	Ergebnisse	63
4.1	Normalwerte der Liquoruntersuchungen	63
4.2	Normalwerte und pathologische Werte der Parameter für die Weite der liquorführenden Räume	63
4.3	Patientenkollektiv	63
4.4	Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen in den einzelnen nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildeten Untergruppen	66
4.4.1	Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen bei den Fällen mit cerebrovaskulärer Erkrankung	66
4.4.2	Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen bei den Fällen mit Residualschäden	69
4.4.3	Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen bei den Fällen mit Encephalomyelitis disseminata	70
4.4.4	Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen bei den Fällen mit chronischem Alkoholabusus	72
4.4.5	Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen bei den Fällen mit cerebralen Anfallsleiden	76
4.4.6	Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen bei den Fällen mit Hirnatrophien unklarer Genese (vermutlich primäre hirnatrophische Syndrome)	77
4.4.7	Das Verhalten der beta- und tau-Fraktion der Liquorelektrophorese (Mittelgruppenglobuline), des Liquor-Transferrins sowie der V-Fraktion der Liquorelektrophorese in der Gesamtgruppe der Hirnatrophien	79

Seite

4.5 Liquorveränderungen in Abhängigkeit von Lokalisation und Schweregrad der Hirnatrophie 80

4.6 Der Schweregrad der Hirnatrophie in Abhängigkeit vom Alter der Patienten 83

4.7 Hirnorganisches Psychosyndrom und Schweregrad der Hirnatrophie 85

4.8 Der elektroencephalographische Befund in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hirnatrophie 86

4.9 EEG-Befund und Liquorbefund mit und ohne Progredienzerscheinungen der Hirnatrophie 87

4.9.1 Häufigkeiten pathologischer EEG- und Liquorbefunde in den nach den Kriterien einer Progredienz bzw. eines Stillstands der Hirnatrophie gebildeten Fallgruppen 89

4.9.2 Häufigkeiten unauffälliger EEG- und Liquorbefunde in den nach den Kriterien einer Progredienz bzw. eines Stillstands der Hirnatrophie gebildeten Fallgruppen 91

4.9.3 Verteilung der Gesamtheit aller pathologischen bzw. normalen EEG-, Liquor- bzw. kombinierten EEG- und Liquorbefunde auf die Fallgruppen mit progredientem hirnatrophischem Prozeß, mit stationärem hirnatrophischem Krankheitsbild und mit unbestimmter Progredienz unter Ausnahme der Fälle mit Encephalomyelitis disseminata 92

5. Diskussion der Ergebnisse 94

5.1 Normalwerte 94

5.2 Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen in den nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildeten Untergruppen unter kausalgenetischer Betrachtungsweise 96

5.3 Diskussion der Beziehungen zwischen den Liquorveränderungen und Lokalisation und Schweregrad der Hirnatrophie 108

5.4 Diskussion der Beziehungen zwischen dem Schweregrad der Hirnatrophie und dem Alter der Patienten 110

5.5 Diskussion der Beziehungen zwischen hirnorganischem Psychosyndrom und dem Schweregrad der Hirnatrophie 111

5.6 Diskussion der Beziehungen zwischen EEG-Befund und dem Schweregrad der Hirnatrophie 111

5.7 EEG-Befund und Liquorbefund als Beurteilungskriterien für eine Progredienz bzw. einen Stillstand der Atrophie 112

6. Zusammenfassung 116

7. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Voraussetzungen

1.1.1 Die craniale Computertomographie - heutige Methode der Wahl zur Diagnose von Hirnatrophien

Seit der Einführung der cranialen Computertomographie in die neuroradiologische Diagnostik Mitte der siebziger Jahre hat sich innerhalb kurzer Zeit eine Methode zur Darstellung des endokranialen Raumes etabliert, die schon heute als unverzichtbar gelten darf. Die theoretischen Grundlagen dieser erst durch moderne Computertechnik möglich gewordenen Röntgenuntersuchung wurden bereits in den Jahren 1963/64 von dem aus Südafrika stammenden amerikanischen Physiker Allan MacLeod Cormack erarbeitet. Zur Anwendungsreife gelangte die neue Technik durch die Entwicklungsarbeit des Engländers Godfrey N.Hounsfield, der in Zusammenarbeit mit J.Ambrose auch die ersten Untersuchungen an Patienten vornahm (AMBROSE u. HOUNSFIELD,1973). Für die Entwicklung dieser von vielen als revolutionierend auf dem Gebiet der radiologischen Diagnostik angesehenen Methode erhielten Cormack und Hounsfield im Jahre 1979 den Nobelpreis für Medizin. Das Prinzip der Computertomographie unterscheidet sich grundsätzlich von dem der klassischen Röntgen-Aufnahmetechnik. Resultiert bei den herkömmlichen Röntgenverfahren aus der Durchstrahlung eines dreidimensionalen Körperteils ein zweidimensionales Summenbild, bei dem die wichtige Information der räumlichen Tiefenzuordnung von Strukturen zueinander durch Überlagerung verlorengeht, stellt die computertomographische Aufnahme ein Querschnittsbild durch das zu untersuchende Gewebe dar, dessen Schichtdicke im Millimeter- bis Zentimeterbereich liegt. Die auch hier im einzelnen Bild fehlende dritte Dimension läßt sich durch die seriale Abfolge von Aufnahmen in übereinander liegenden Ebenen ergänzen, womit nicht nur eine exakte Zuordnung nebeneinander liegender sondern auch übereinander liegender Strukturen gelingt.

Der zweite neben dem der räumlichen Trennung von Strukturen noch wesentlichere Vorteil der Computertomographie liegt in dem gegenüber dem konventionellen Röntgenbild sehr viel höheren Diskriminationsvermögen zwischen Weichteilstrukturen geringer Dichteunterschiede. Damit gelingt es zum ersten Male, auch ohne die Anwendung direkt kontrastgebender und damit invasiver Verfahren Kontrastunterschiede innerhalb von Organ- und Weichteilgewebe zu erfassen, die der konventionellen Röntgentechnik entgehen. Der Grund dafür liegt in der Anwendung von Dosimetern, die gegenüber dem herkömmlichen Röntgenfilm eine wesentlich höhere Meßgenauigkeit auch geringer Absorptionsdifferenzen von Röntgenstrahlen im Gewebe erlauben in Verbindung mit der Möglichkeit, rechnerisch durch Ausblendung einer frei wählbaren Fensterbreite interessierender Dichtewerte auch innerhalb eines schmalen Spektrums von Dichtewerten zu differenzieren. Damit ist es problemlos möglich geworden, auf den computertomographischen Schnittbildern des Gehirns zwischen liquorführenden Räumen und Hirngewebe zu unterscheiden, wodurch eine allgemeine oder umschriebene Ventrikelausweitung ebenso deutlich wird wie eine Erweiterung der cerebralen und cerebellären Hirnfurchen erfaßt wird; darüber hinaus ist unter Umständen sogar innerhalb des Hirngewebes selbst eine Unterscheidung zwischen Marklager und Rinde sowie eine Abgrenzung z.B. der Basalganglien gegenüber dem umgebenden Hirngewebe möglich.
Die craniale Computertomographie hat innerhalb kurzer Zeit die Pneumencephalographie in der Diagnostik hydrocephaler Veränderungen des Hirns fast vollkommen verdrängt. Diese Methode, über die Dandy 1918 erste Berichte veröffentlichte, war viele Jahrzehnte lang wichtigstes diagnostisches Instrument in der Hand des Neurochirurgen zur Abklärung raumfordernder intrakranialer Prozesse. Seit dem Beginn der 50er Jahre wurde sie daneben vermehrt zum Nachweis hydrocephaler Veränderungen eingesetzt. Als invasive diagnostische Methode entbehrte sie nicht völlig der Gefahr von Komplikationen und brachte überdies nicht unerhebliche postencephalographische Beschwerden für den Patienten mit sich. Daneben bestanden hinsichtlich der exakten

Quantifizierung des Ausmaßes einer Erweiterung der liquorführenden Räume bei der Pneumencephalographie im Rahmen der Diagnostik hirnatrophischer Veränderungen erhebliche Unsicherheiten. LIM et al. (1972) wiesen während sukzessiver Luftinsufflation im Rahmen einer Serie von etwa 50 Pneumencephalographien eine Größenzunahme der Seitenventrikel sowie des 3. und 4. Ventrikels nach. Die Weitenzunahme aller Ventrikel während der Luftfüllung erwies sich als statistisch signifikant. Sie betrug zwischen erster und letzter Portion beim 4. Ventrikel durchschnittlich 23,1%, beim 3. Ventrikel durchschnittlich 45%, in der Höhe der Seitenventrikel 34,4% und in deren Breite 38,8%. In Modellversuchen war schon vor dieser Untersuchung nachgewiesen worden, daß der Einstrom von Luft in den 3. Ventrikel und in die Seitenventrikel ein elastisches Element im Ventrikelsystem erforderlich macht und von einer Dilatation des Ventrikelsystems begleitet ist (ROBERTSON, zitiert bei LIM et al.,1972). Beim Vergleich von Pneumencephalogrammen mit Computertomogrammen derselben Patienten fanden GAWLER et al.(1976) im Pneumencephalogramm durchweg weitere Ventrikelräume als im entsprechenden Computertomogramm. Die Autoren führten die größeren Ventrikelweiten im Pneumencephalogramm - zumindest zum Teil - auf die Aufblähung des Ventrikelsystems durch die insufflierte Luft zurück, zumal bei Patienten, bei denen kurze Zeit vor der Durchführung einer Computertomographie eine Pneumencephalographie durchgeführt worden war und in deren Ventrikelsystem sich zum Zeitpunkt des Computertomogramms noch Luft befand, sehr oft eine Ausweitung der noch Luft enthaltenden Ventrikelanteile gefunden werden konnte[1)].

---

1) Andererseits wird aber vom Autor durchaus auch eine Fehlbewertung des Computertomogramms in Betracht gezogen. Die Grenze von Hirngewebe zu liquorführenden Räumen ist nämlich in der Regel nicht senkrecht zur Ebene des CCT-Schnittbilds gelegen, sondern verläuft häufig schräg zur Schnittebene. Damit besteht entsprechend im Computertomogramm kein Dichtesprung, sondern ein gradueller Übergang der Dichte von Hirngewebe zu Liquor, womit die gemessene Weite der Ventrikel davon abhängt, ob man die Grenze zwischen Hirngewebe und Ventrikel mehr zur einen oder mehr zur anderen Richtung hin ansetzt.

Dieses mit der Methode der Pneumencephalographie verbundene Problem, durch die Methode selbst das Untersuchungsergebnis in nicht sicher beurteilbarem Ausmaß zu beeinflussen und ggf. zu verfälschen, besteht bei der Methode der Computertomographie nicht. Außerdem erlaubt es die Gefahrlosigkeit dieser schmerzfreien und den Patienten im Gegensatz zur Pneumencephalographie kaum belastenden Untersuchungsmethode, wenn nötig durchaus wiederholte Kontrolluntersuchungen durchzuführen. So eignet sich die Computertomographie auch gerade zur Verlaufsbeobachtung prozeßhafter Veränderungen endokranialer ZNS-Prozesse.

1.1.2 Der Hydrocephalus internus bzw. externus - makroskopisch faßbares Symptom einer Hirnatrophie

Der Hydrocephalus internus bzw. externus, die Ausweitung der inneren bzw. äußeren liquorführenden Räume, ist einer der häufigsten Befunde im cranialen Computertomogramm. Jeder Hydrocephalusbefund verlangt nach der Beantwortung der Frage nach seiner Genese. Bei weitem häufigste Ursache eines Hydrocephalus beim Erwachsenen stellt eine Hirnatrophie dar. Vor dieser Diagnose müssen jedoch als Ursache des Hydrocephalus Abflußbehinderungen, eine Hypersekretion oder Resorptionsstörungen des Liquors ausgeschlossen sein (d.h. ein Hydrocephalus obstructivus, hypersecretorius oder malresorptivus). Erst dann ist eine Hirnatrophie als Ursache des Hydrocephalus anzunehmen und dieser als passiver Hydrocephalus (ex vacuo) zu charakterisieren.

1.1.3 Definition des Begriffs "Hirnatrophie"

Der - übergeordnete - Begriff der Hirnatrophie beschreibt den Zustand eines Substanz- bzw. Massenverlustes des Hirns mit der Folge einer früher im Pneumencephalogramm, heute im cranialen Computertomogramm intra vitam ablesbaren relativen Weitenzunahme der liquorführenden Räume gegenüber dem vom Nervengewebe eingenommenen Raum innerhalb der in ihrem Gesamtvolumen durch die vorgegebene knöcherne Struktur invariablen Schädelkapsel.

Darüber hinaus kann er jedoch auch den in seiner Ausprägung schwer abschätzbaren Faktor eines verursachenden prozeßhaften Geschehens beinhalten. Für die Massenabnahme des Hirngewebes kann einerseits ein Flüssigkeitsverlust des Nervengewebes in Frage kommen, andererseits steht aber in erster Linie ein echtes Zelldefizit der nervalen Strukturen im Vordergrund. Der dem Begriff der Hirnatrophie untergeordnete Begriff des hirnatrophischen Prozesses umfaßt demgegenüber speziell "alle Erkrankungen des ZNS, die mit prozeßhaft verlaufenden Gewebsveränderungen einhergehen und zu fortschreitender Desintegration bzw. Reduktion von Struktur und Funktion des nervösen Zentralorgans führen" (JELLINGER,1971). Ihm ist ein dynamisches Element zueigen, und er beschränkt sich auf solche Fälle, für die ein Fortschreiten der Hirnatrophie gesichert ist. Die Diagnose eines hirnatrophischen Prozesses läßt sich in vielen Fällen klinisch aus anamnestischen, psychopathologischen und neurologischen Befunden nicht stellen, aufgrund der Kenntnis des verursachenden Faktors und des Weiterbestehens seiner Wirksamkeit kann jedoch in manchen Fällen eine Progredienz des Massenschwundes an Hirngewebe mit hinreichender Wahrscheinlichkeit angenommen werden. Ansonsten ist es erst möglich, durch eine Verlaufsbeobachtung mit in größeren Abständen durchgeführten computertomographischen Kontrolluntersuchungen, bei denen sich eine deutliche Zunahme der Weite der liquorführenden Räume zeigen muß, mit Sicherheit auf ein Fortschreiten der Hirnatrophie und damit auf einen wirklich wirksamen hirnatrophischen Prozeß zu schließen. Ohne diachrone Beobachtung läßt sich aus einer computertomographisch nachgewiesenen Erweiterung der liquorführenden Räume allein keinesfalls die Diagnose eines prozeßhaften atrophisierenden Geschehens ableiten. In vielen Fällen nämlich stellt ein Hydrocephalus ex vacuo lediglich den Widerschein eines längst stattgehabten das Hirn einmalig oder innerhalb eines umgrenzten Zeitraums schädigenden Ereignisses dar, ohne daß noch ein das Hirn weiterhin schädigender Faktor wirksam wäre.

Solange der Beweis für die Existenz eines hirnatrophischen Prozesses bei einem Patienten mit einer Hirnatrophie nicht geführt ist, sollte der allgemeinere Begriff des hirnatrophischen Syndroms verwendet werden, der neben dem morphologischen Befund der Hirnatrophie "das klinische Querschnittsgesamt psychischer und neurologischer Erscheinungen" (ZEH,1955) ohne verbindliche Festlegung hinsichtlich Ätiologie, Verlauf und Prognose beinhaltet. "Pathogenetisch gesehen" berücksichtigt der Begriff des hirnatrophischen Syndroms also sowohl "Hirnatrophien auf Grund eines weitergehenden Prozesses" wie auch "einer einmaligen" oder aber durchaus auch mehrmaligen aber abgelaufenen "zerebralen Schädigung" (ZEH,1955).

1.1.4 Hirnatrophie und klinischer Befund

Auch in der Ära der Computertomographie stellt sich unverändert die Frage nach der pathologischen Wertigkeit einer als Hirnatrophie angesprochenen Erweiterung der Liquorräume; ist zwar im Computertomogramm ein "technisch bedingtes Kunstprodukt" (DELANK,1957) als weit weniger wahrscheinlich anzusehen als im Pneumencephalogramm so muß doch gerade bei nur gering ausgeprägten Liquorraumerweiterungen durchaus die Möglichkeit einer physiologischen Normvariante ohne pathologische Bedeutung in Betracht gezogen werden. Darüber hinaus läßt sich sogar bei Patienten ohne gröbere klinische Auffälligkeiten in einem gewissen nicht einmal kleinen Prozentsatz eine mäßige bis schwere Hirnatrophie computertomographisch nachweisen. Dem gegenüber stehen die Fälle mit klinisch eindeutigem Demenzsyndrom, bei denen computertomographisch Hinweise auf eine Hirnatrophie fehlen. So fand HUCKMAN (1975) bei einer Gruppe von Patienten mit der klinischen Diagnose "senile Demenz" in 20% der Fälle normale bzw. grenzwertig erweiterte und in weiteren 11% lediglich leichtgradig erweiterte Liquorräume. In nur 60% der Fälle war die Hirnatrophie als mäßig bis schwer zu bezeichnen, 9% wiesen eine isolierte Erweiterung der Ventrikelräume auf.

1.1.5 Einteilung der Hirnatrophien

Eine Einteilung der Hirnatrophien kann unter klinisch-psychopathologischen und neurologischen, ätiopathogenetischen und pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten erfolgen. In der Klinik wird man sich bei Vorliegen eines hirnatrophischen Syndroms immer um die Klärung des zugrunde liegenden verursachenden Prozesses bemühen, nicht primär, um ein "in naturwissenschaftlicher Denkweise begründetes Kausalitätsbedürfnis" (DELANK,1957) zu befriedigen, sondern, um die wichtige Frage nach einer eventuellen Therapie und nach der Prognose zu beantworten.
Geht man von einer Einteilung hirnatrophischer Syndrome bzw. Prozesse nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten aus, so unterscheidet man solche mit nachweisbarer verursachender Grundkrankheit, d.h. körperlich begründbare, sekundäre Formen von solchen, bei denen der Nachweis einer verantwortlichen Grundkrankheit nicht gelingt und deren Entstehen auf einen kryptogenetischen primär-degenerativen Prozeß des Nervensystems zurückgeführt werden muß.

Zu diesen primären hirnatrophischen Syndromen bzw. Prozessen gehören:

1. Spezifische diffuse atrophisierende Hirnprozesse mit Nachweis seniler Plaques, neurofibrillärer degenerativer Veränderungen und granulo-vacuolärer Degeneration (Alzheimer-Gewebskomplex)

1.1 präsenile Atrophie (M.Alzheimer)
1.2 senile Atrophie (Dementia senilis alzheimerisata)

2. Unspezifische diffuse atrophisierende Hirnprozesse (einfache cerebrale Atrophie ohne spezifische histologische Veränderungen)

2.1 präsenile Atrophie
2.2 senile Atrophie (Dementia senilis simplex)
2.3 hirnatrophischer Prozeß des mittleren Lebensalters (vorzeitiges Versagen)

3. Spezifische lokalisierte atrophisierende Hirnprozesse

3.1 Morbus Pick
3.2 Chorea Huntington
3.3 Morbus Parkinson
3.4 cerebelläre und motorische Systemdegeneration

Zu den sekundären hirnatrophischen Syndromen bzw. Prozessen gehören:

1. Hirnatrophische Syndrome bzw. Prozesse als Folge vornehmlich endogener Faktoren

1.1 Diffuser hirnatrophischer Prozeß als Folge primärer Gefäßkrankheit (Hirnarteriosklerose, Endangiitis obliterans)

1.2 Diffuser hirnatrophischer Prozeß als Folge funktioneller Gefäßstörung (Epilepsie)

1.3 Hirnatrophischer Prozeß bei Entmarkungserkrankungen

2. Hirnatrophische Syndrome bzw. Prozesse als Folge vornehmlich exogener Faktoren

2.1 Hirnatrophisches Syndrom nach traumatischer Encephalopathie

2.2 Infektiöse, entzündlich-allergische und toxisch bedingte hirnatrophische Syndrome

2.3 Hirnatrophisches Syndrom bzw. hirnatrophischer Prozeß bei chronischem Alkoholismus

2.4 Hirnatrophisches Syndrom nach frühkindlicher Hirnschädigung

(Die Einteilung der Hirnatrophien erfolgte modifiziert nach FISCHER (1963) und JELLINGER (1971))

Eine ätiologisch eigenständige mit einem hirnatrophischen Prozeß einhergehende Erkrankung des ZNS stellt die präsenile spongiöse Encephalopathie, die Jacob-Creutzfeldtsche Erkrankung dar, deren Entstehen mit größter Wahrscheinlichkeit auf eine Slow-Virus-Ätiologie zurückgeführt werden kann.

1.1.6 Sekundäre hirnatrophische Syndrome bzw. Prozesse

Im Bedingungsgefüge vornehmlich der sekundären hirnatrophischen Syndrome bzw. Prozesse lassen sich oft mehrere ursächliche Faktoren nachweisen. So fanden SJAASTAD u. LÖNNUM (1966) bei nur einem Viertel einer Gruppe von Patienten mit einer Ventrikelerweiterung eine einzige Ursache für die Hirnatrophie; vorherrschend war eine multifaktorielle Ätiologie. Dabei standen kardiovaskuläre Ursachenfaktoren im Vordergrund, bei etwa zwei Drittel der Patienten waren allgemeine Hinweise auf eine Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems evident. Häufigste Ursachen für die Hirnatrophie neben den Erkrankungen des

kardiovaskulären Systems waren Schädelhirntraumen, entzündliche ZNS-Erkrankungen, chronischer Alkoholabusus bzw. andere Intoxikationen sowie hereditäre Erkrankungen.

1.1.6.1 Hirnatrophie bei vaskulär bedingter Encephalopathie

Sind Störungen der cerebralen Blutversorgung für einen hirnatrophischen Prozeß verantwortlich, finden sich gewöhnlich multiple kleine oder große Infarkte (Multiinfarkt-Encephalopathie) oder ein abnehmender cerebraler Blutfluß aufgrund cerebraler oder extracerebraler (cardio-)vaskulärer Störungen verschiedener Genese. Eine Hirnatrophie kann jedoch (in ca. 40% der Fälle) auch bei fortgeschrittener cerebraler Arteriosklerose fehlen (JAMADA u. MEHRAEIN,1968).
Die Haupttypen cerebraler Läsionen bei vaskulär bedingter Encephalopathie sind die:

1. arteriosklerotische Encephalopathie, die am häufigsten in Form des Status lacunaris-Typs mit zahllosen kleinen Höhlungen in den tieferen Anteilen des Gehirns, und zwar bilateral in den Basalganglien, der periventrikulären weißen Substanz der Hemisphären, im Thalamus, im Pons und in der cerebellären weißen Substanz auftritt; die meisten der Lacunen sind kleine Infarkte. Der cerebrale Cortex bleibt weitgehend verschont, während die Ventrikel häufig sekundäre Dilatation aufweisen.
2. granuläre corticale Atrophie, eine ziemlich seltene Form cerebrovaskulärer Erkrankungen bei Menschen mittleren Lebensalters mit multiplen neurologischen Defiziten und progressiver Demenz; der Cortex ist irregulär geschrumpft und mit unzähligen kleinen Infarkten übersät. Die Läsionen sind hauptsächlich entlang der Grenzzonen, der "letzten Wiesen" der corticalen Versorgungsgebiete der großen cerebralen Arterien angeordnet. Sie gehen einher mit wiederkehrendem Verschluß und proliferativer obliterierender Endangiopathie der sich in ihrem Versorgungsgebiet überlappenden kleinen pialen und corticalen Arterien. Die überwiegende Zahl dieser Fälle ist auf Störungen der lokalen Mikrozirkulation bei arteriosklerotischer Obstruktion der großen cerebralen Arterien zurückzuführen.

3. hypertensive Encephalopathie, die gewöhnlich mit multiplen Infarkten und Blutungen einhergeht, die sowohl im cerebralen Cortex als auch in tieferen Hirnanteilen auftreten; als Binswangersche subcorticale Encephalopathie findet sie sich in mittlerem Lebensalter in Form diffuser oder fokaler Zerstörung der weißen Substanz der Hemisphären bei vergleichsweise gut erhaltenem Cortex in periventrikulären arteriellen End- bzw. Grenzzonen;
4. kongophile Angiopathie oder cerebrale Amyloidangiopathie, die jedoch eher als Begleitphänomen des M.Alzheimer oder der senilen Demenz wie auch bei nicht dementen alten Menschen denn als eigenständige cerebrovaskuläre Erkrankung vorkommt;
5. multiple Mikroinfarkte, resultierend aus thrombotischer Mikroangiopathie bei disseminiertem intravasalem Koagulationssyndrom;
6. cerebrale Vaskulitiden bei Erkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen.

(Einteilung der vaskulären Encephalopathien nach JELLINGER (1976))

1.1.6.2 Hirnatrophie bei cerebralen Anfallsleiden

Daß ein Zusammenhang zwischen Epilepsie und Hirnatrophie besteht, macht das häufige gemeinsame Vorkommen deutlich. In einem größeren Kollektiv von Anfallspatienten konnten GALL et al. (1977) computertomographisch in einem Drittel der Fälle eine Hirnatrophie nachweisen. Bei den symptomatischen Epilepsien, die sich unter anderem auf dem Boden eines Residualschadens entwickeln können, läßt sich die Existenz einer Hirnatrophie zwanglos aus dem das Hirn schädigenden Ereignis herleiten. Ob sich jedoch im Gefolge einer genuinen Grand Mal-Epilepsie eine, wie es KEHRER (1955) beschreibt, vornehmlich corticale Hirnatrophie entwickelt, ist nicht unbestritten. KEHRER fand in seinen Untersuchungen eine Abhängigkeit der corticalen Atrophie von der Zahl der generalisierten Krampfanfälle. Pathogenetisch sah er diese als Folge der Summation der funktionellen Gefäßstörung, die jeder große Anfall mit sich bringt, an. Er belegt seine Ansicht mit der bei jedem großen Krampfanfall schon augenfälligen Störung der respiratorischen (Asphyxie und zirkulatorischen (Cyanose) Funktionen und vermutet in Analogie dazu ebenfalls funktionelle Störungen der cerebralen Blutzirkulation. Im Gegensatz dazu fand KRISCHEK (1955) "bei gene-

ralisierten Krampfanfällen gleichmäßig-symmetrische hydrocephale Bilder, ohne daß sich eine Gesetzlichkeit zwischen Stärke des Hydrocephalus einerseits und Dauer des Leidens und Häufigkeit und Stärke der Anfälle andererseits nachweisen läßt". Er kommt zu dem Schluß, daß "ein Hydrocephalus wohl kaum die Ursache und im allgemeinen wohl auch nicht die Folge generalisierter Krampfanfälle ist", er nimmt aber an, daß im Zusammenhang mit einem konstitutionell-konstellativen Faktor das Auftreten von Anfällen durch einen Hydrocephalus begünstigt wird. Daß KRISCHEK keine eindeutige Beziehung zwischen der Dauer des Anfallsleidens und dem Ausmaß hydrocephaler Veränderungen nachweisen konnte, ist jedoch möglicherweise auf die nur unzureichend erfolgte Unterscheidung symptomatischer und genuiner Anfallstypen zurückzuführen.

1.1.6.3 Hirnatrophie bei Encephalomyelitis disseminata

Im Rahmen einer Encephalomyelitis disseminata auftretende Liquorraumerweiterungen sind Ausdruck des durch den Entmarkungsprozeß hervorgerufenen Hirnmassenschwundes. Eine fortschreitende Encephalomyelitis disseminata kann demnach auch als ein sekundärer hirnatrophischer Prozeß als Folge des im Rahmen der Grunderkrankung ablaufenden neuroallergischen Geschehens aufgefaßt werden. Die Encephalomyelitis disseminata steht als Grundkrankheit und Ursache hirnatrophischer Prozesse des mittleren Lebensalters an erster Stelle (BRONISCH, zitiert bei FISCHER,1963).

1.1.6.4 Hirnatrophie bei chronischem Alkoholabusus

Von wahrscheinlich noch größerer Bedeutung für die Entwicklung hirnatrophischer Prozesse im mittleren Lebensalter ist der chronische Alkoholabusus. Er kann als wichtigste Ursache cerebraler Atrophien in der 5. und 6. Lebensdekade angesehen werden (COURVILLE, zitiert bei RON,1977). CALA fand in 22 von 26 Fällen von chronischem Alkoholabusus (=85%) eine cerebrale bzw. cerebelläre

Atrophie (CALA et al.,1978). Nach seiner Ansicht beginnt der hirnatrophische Prozeß bei chronischem Alkoholabusus cortical, um später auch die periventriculären Bereiche zu erfassen. Die Atrophie entwickelt sich diffus und symmetrisch unter Betonung des frontalen Cortex. Auch GÖTZE fand bei 48 von 50 Alkoholikern eine cerebrale Atrophie, darunter in 80% der Fälle eine Atrophie höheren Grades (GÖTZE et al.,1978). 46 der 50 Alkoholiker wiesen eine Erweiterung sowohl der inneren wie auch der äußeren Liquorräume auf, nur 2 boten eine isolierte corticale Atrophie. Eine Ausweitung des 3. Ventrikels fand sich bei 74% der Betroffenen mit besonderer Betonung in solchen Fällen, die ein Wernicke-Korsakow-Syndrom aufwiesen. Beim deliranten Syndrom, Psychose-Rezidiven und in Verbindung mit hirnorganischen Anfällen waren die hirnatrophischen Veränderungen am ausgeprägtesten. Passagere Veränderungen, wie z.B. ein Hirnödem, konnten nicht nachgewiesen werden. Weitere computertomographische Befunde, die bei Alkoholikern gewonnen werden konnten, bestätigen diese Ergebnisse. FOX konnte im Vergleich mit einer Kontrollgruppe bei Alkoholikern ebenfalls signifikant erweiterte Ventrikel nachweisen, fand jedoch im Gegensatz zu allen anderen Autoren nur in einem geringen Teil der Fälle (2 von 12) erweiterte Hirnfurchen (FOX et al.,1976). Noch mit Hilfe der Pneumencephalographie hatten schon BREWER u. PERRETT in einer Untersuchung an Alkoholikern in 30 der 33 untersuchten Fälle eine corticale Atrophie gefunden, wobei die Ventrikel bei 24 der 33 Betroffenen erweitert waren (BREWER u. PERRETT, zitiert bei RON,1977). Nur in 2 Fällen war das Pneumencephalogramm normal, in mehr als der Hälfte der Fälle wurde die Atrophie als schwer beurteilt. Eine frontal betonte Ausweitung der Hirnfurchen wurde besonders häufig, nämlich bei 28 der 30 Alkoholiker mit corticaler Hirnatrophie gefunden. Diese Befunde stehen im Einklang mit denen von CALA et al.(1978) (s.o.) und auch COURVILLE, der in neuropathologischen Untersuchungen eine durch chronischen Alkoholabusus verursachte Ventrikelerweiterung und corticale Atrophie mit Betonung der Frontallappen fand (COURVILLE, zitiert bei RON,1977). Das mikroskopische Bild zeigte eine Aufsplitterung der corticalen laminaren Architektur, Proliferation von Gliaelementen und einen Zellverlust, der von LYNCH auf 20-40% des gesamten Zellbestandes

geschätzt wurde (LYNCH, zitiert bei RON,1977). CARLEN, der ebenfalls einen Zusammenhang zwischen chronischem Alkoholabusus und Hirnatrophie bejaht, fand bei einem Teil seiner Fälle einen mit einer Besserung der klinischen Symptomatik einhergehenden gewissen Rückgang der Hirnatrophie im Computertomogramm bei Abstinenz (CARLEN et al.,1978). Er unterscheidet im Zusammenhang mit einem chronischen Alkoholabusus einen irreversiblen Anteil der Hirnatrophie, der den Schwund von Neuronen und Begleitgewebe (Glia, Gefäße) umfaßt von einem reversiblen Anteil mit partieller Schädigung der Neuronen, abnehmender dendritischer Verzweigung mit einer Reduktion der Zahl dendritischer Ausläufer und einer reduzierten Innervation. Eine Regeneration verlorengegangener Neuronen schließt er bei Abstinenz aus, führt aber die Rückbildung der Hirnatrophie auf eine beachtliche funktionelle Plastizität des ZNS zurück, wobei er eine über Wochen bis Monate andauernde Reinnervation teilweise deafferenzierter Neuronen diskutiert. Bei durchaus kritischer Zurückhaltung gegenüber den Befunden einer Rückbildung der Hirnatrophie im Computertomogramm bei Abstinenz, die seiner Meinung nach auch durchaus auf CCT-Artefakte sowie eine unterschiedliche Höhe der Schnittlage bei den zu verschiedenen Zeitpunkten wiederholt durchgeführten Computertomogrammen zurückgeführt werden könnte, diskutiert er neben den schon erwähnten Erklärungsmöglichkeiten für dieses Phänomen eine Rückbildung von Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt, Änderungen des Liquordrucks und Änderungen der Hirndurchblutung. Als Ursache für die Ausbildung einer Hirnatrophie bei chronischem Alkoholabusus werden die direkte toxische Wirkung des Alkohols auf das ZNS (FOX et al.,1976; RON,1977; CALA et al.,1978), toxische Auswirkungen der Metaboliten des Alkohols auf das ZNS (RON,1977), Ernährungsmängel (FOX et al., 1976; RON,1977), eine cerebrale Schädigung durch die alkoholische Hepatopathie (FOX,1976), metabolische Störungen, wie z.B. Hypoglykämie und Elektrolytstörungen während akuter Intoxikationen oder während des Entzugs (RON,1977) sowie ein möglicherweise auch beim Menschen bestehender Zusammenhang zwischen einer reduzierten Eiweißsynthese unter Alkohol, die bei Versuchen an Mäusen gefunden wurde und einer abnehmenden Zahl dendritischer

Fortsätze im Cortex, Hippocampus und Cerebellum (CARLEN,1978) diskutiert. Darüber hinaus können Episoden von Hypoxämie im Rahmen symptomatischer Krampfanfälle oder längere Perioden von Koma und deren wiederholtes Auftreten weitere Faktoren bei der Entwicklung des zur Hirnatrophie führenden cerebralen Schadens sein (RON,1977). Einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Hirnatrophie und der Abususdauer fanden CALA et al. (1978) und GÖTZE et al.(1978); letzterer erachtet die Dauer des Alkoholabusus als einen für die Entwicklung einer Hirnatrophie wichtigeren Faktor als die Schwere des Trinkens.
Aus all diesen Befunden ist der prozeßhafte Charakter einer Hirnatrophie bei fortgesetztem chronischem Alkoholabusus unschwer abzulesen, so daß es berechtigt erscheint, in der überwiegenden Zahl der Fälle eines chronischen Alkoholabusus von der Existenz eines hirnatrophischen Prozesses auszugehen.

1.1.7 Primäre hirnatrophische Syndrome bzw. Prozesse

Innerhalb der großen Gruppe der primären hirnatrophischen Syndrome bzw. Prozesse sind die diffusen präsenilen und senilen Hirnatrophien mit und ohne Alzheimer-Gewebskomplex zahlenmäßig am bedeutendsten. In einer großen, von JELLINGER (1971) veröffentlichten neuropathologischen Statistik des Autopsiematerials einer neuropsychiatrischen Klinik umfaßten die senilen Hirnatrophien ohne stärkere Atherosklerose etwa 40% aller Fälle gegenüber etwa 18% cerebrovaskulärer Prozesse, die die zahlenmäßig stärkste Gruppe sekundärer hirnatrophischer Syndrome bzw. Prozesse darstellten und etwa 8% senil-vaskulärer Mischformen. Eine präsenile Hirnatrophie vom Alzheimer-Typ wurde in 3,9% aller Fälle gefunden, die Zahl der spezifischen lokalisierten atrophisierenden Hirnprozesse (Systematrophien) lag insgesamt bei nur 3,4%.

1.1.7.1 Zur Genese bestimmter Formen der primären hirnatrophischen Syndrome bzw. Prozesse

Die Frage nach der Genese der primären hirnatrophischen Syndrome bzw. Prozesse kann bislang noch nicht befriedigend beantwortet werden. Ein Beginn in verschiedenen Altersstufen, eine unterschiedliche klinische Symptomatologie, unterschiedliche Verlaufsformen, unterschiedliche Prognosen, unterschiedliche pathologisch-anatomische Befunde mit verschiedenen Prädilektionsorten und ein Befall unterschiedlicher zentralnervöser Systeme der verschiedenen Formen der primären hirnatrophischen Syndrome bzw. Prozesse weisen auf deren uneinheitliche Ätiologie und Pathogenese hin. Lediglich die Ursache der präsenilen spongiösen Encephalopathie (Jacob-Creutzfeldtsche Erkrankung), für deren Genese man eine Slow-Virus-Infektion annimmt, scheint heute geklärt zu sein (JELLINGER,1971).
Alle übrigen Formen der primären hirnatrophischen Syndrome bzw. Prozesse sind hinsichtlich ihrer Ätiopathogenese leider bei weitem nicht so scharf zu umreißen wie die Jacob-Creutzfeldtsche Erkrankung. Möglicherweise beruhen sie zumindest teilweise auf einer abnormen Alterungsbereitschaft des Hirns und sind mit den Problemen des Alterns eng verwandt (ZEH,1955); sie zeigen "enge formale und pathogenetische Beziehungen zu den 'physiologischen Altersvorgängen' des ZNS, d.h. den regelhaft eintretenden Veränderungen des Zentralorgans als Teilphänomene des biologischen Alterns" bzw. imponieren "häufig als vorzeitige, exzessive oder lokal überschießende Formen alternsabhängiger Veränderungen" (JELLINGER,1971).
Eine wesentliche Folge des Alterungsprozesses des ZNS ist ein stetiger Nervenzellverlust. Der postmitotische Zustand der Nervenzellen bedingt, daß untergegangene Nervenzellen nicht ersetzt werden können, ihr Verlust ist irreversibel. Der gesamte Nervenzellbestand des menschlichen Gehirns wird auf etwa 2×10^{10} Neuronen im Lebensalter von 30 Jahren geschätzt (INGRAM et al., 1974). Der alternsabhängige Nervenzellverlust ist interindividuell und auch in den verschiedenen Regionen des ZNS verschieden stark ausgeprägt; seine Ursachen sind noch nicht hinreichend

bekannt (WRIGHT u. SPINK,1974). Der Verlust wird durchschnittlich auf 0,8% pro Jahr geschätzt (INGRAM,1974).
Der aus dem Zellverlust resultierende allmähliche Massen- und Substanzverlust des Gehirns wäre somit als wesentliche Ursache der mit steigendem Alter zunehmenden Weite der inneren und äußeren Liquorräume anzusprechen, die von verschiedenen Autoren beschrieben wird. So fanden SJAASTAD u. LÖNNUM (1966) pneumencephalographisch eine mit zunehmendem Alter mäßige Zunahme der Weite des 3. Ventrikels. BARRON et al. (1976) wiesen computertomographisch eine langsame Zunahme der Ventrikelweite innerhalb der ersten bis siebenten Lebensdekade nach, gefolgt von einer schnelleren Zunahme im achten und neunten Lebensjahrzehnt. Parallel dazu entwickelte sich eine Zunahme der Hirnfurchenweite, d.h. eine corticale Atrophie, ohne daß diese im Einzelfall eine enge Korrelation zur Ausweitung der inneren Liquorräume zeigte. Auch HAHN u. RIM (1976) fanden computertomographisch eine Zunahme der Weite der Seitenventrikel mit steigendem Alter. Ebenso wird von HAUG (1977) eine Altersabhängigkeit der Weite der inneren Liquorräume beschrieben. In dieselbe Richtung weisen Untersuchungen von BECKER et al. (1979) an Parkinsonkranken, bei denen die Autoren Zusammenhänge zwischen zunehmender Hirnfurchenweite bzw. zunehmender Ventrikelweite und dem Alter der Patienten fanden.
Rein formal können diese mit fortschreitendem Alter zunehmenden Veränderungen durchaus als hirnatrophischer Prozeß aufgefaßt werden, die Übergänge zum Pathologischen sind jedoch fließend und in erster Linie von klinischen Faktoren abhängig zu machen; nur diese bestimmen die Abgrenzung der "physiologischen hirnatrophischen Altersveränderungen" von der "pathologischen hirnatrophischen Alterskrankheit".
Auf histopathologischer Ebene finden sich beeindruckende Parallelen zwischen den Befunden an Gehirnen "physiologisch" und unter dem Bild einer präsenilen bzw. senilen Hirnatrophie "pathologisch" gealterter Menschen. TOMLINSON et al. (1968) untersuchten die Gehirne 28 "physiologisch" gealterter Menschen, die kurz vor ihrem Tode keine psychopathologischen Auffälligkeiten gezeigt hatten. In 85% der Fälle fanden die Autoren

keine oder eine nur leichte corticale Hirnatrophie, die Ventrikelweite ging in keinem der Fälle über einen mäßigen Schweregrad hinaus. In den wenigen Fällen, in denen eine nicht zu übersehende corticale Atrophie zu verzeichnen war, beschränkte sich diese auf die frontalen und parietalen Hirnwindungen. Die Hirngewichte lagen ausnahmslos innerhalb der Spannweite des Normalen. Trotz dieser klinisch und makroskopisch pathologisch-anatomisch unauffälligen Verhältnisse fanden die Autoren in der überwiegenden Zahl der Fälle neben kleineren ischämischen Erweichungen entweder allein oder in Kombination mit diesen "senile" Veränderungen vom Alzheimer-Typ im histopathologischen Befund. In einer Vergleichsuntersuchung an den Gehirnen 50 seniler Dementer fanden TOMLINSON et al. (1970) histopathologisch qualitativ identische Befunde wie in der Vergleichsgruppe "physiologisch" gealterter Menschen. Die makroskopisch pathologisch-anatomisch und histopathologisch faßbaren Veränderungen waren jedoch bei den "pathologisch" gealterten Fällen deutlich stärker ausgeprägt als in der Vergleichsuntersuchung "physiologisch" Gealterter. So traten in einem Drittel der Fälle eine schwere generalisierte corticale Atrophie, eine schwere bilaterale temporale und im Hippocampus lokalisierte Atrophie sowie extreme Ventrikelerweiterungen hervor, in allen übrigen Fällen war die Hirnatrophie im Vergleich zur Gruppe der nicht Dementen gleichfalls signifikant stärker ausgebildet. Histopathologisch war eine quantitativ deutlich stärkere Ausbildung des Alzheimer-Gewebekomplexes evident. Senile Plaques wurden statistisch signifikant häufiger gefunden, und eine schwere und ausgedehnte Plaquebildung ging beinahe immer mit einem schweren und generalisierten Zellverlust einher. Waren neurofibrilläre degenerative Veränderungen bei den nicht Dementen auf den Hippocampus allein beschränkt, war ein schwerer und ausgedehnter Befall des Cortex in der Gruppe der Dementen regelhaft nachzuweisen. Eine granulo-vacuoläre Degeneration im Hippocampus lokalisierter Pyramidenzellen bestand in beiden Gruppen, die Zahl betroffener Zellen war jedoch in der Gruppe der Dementen wesentlich höher.

Die pathologisch-anatomisch nachweisbaren Unterschiede zwischen den Gruppen "physiologisch" und "pathologisch" gealterter Menschen waren somit rein quantitative; mit den zur Verfügung stehenden und angewandten Methoden pathologisch-anatomischer Untersuchung konnten keine qualitativen Andersartigkeiten und damit auch kein Hinweis auf ein grundsätzlich neues ätiopathogenetisches Element bei der Ausbildung einer senilen Hirnatrophie und Demenz gefunden werden.

Die gewichtige Bedeutung des Alzheimer-Gewebskomplexes, insbesondere der senilen Plaques, für die cerebrale Leistungsfähigkeit wird dokumentiert durch eine hoch signifikante Korrelation zwischen der Plaquezahl, der Größe der Plaques sowie Qualität, Quantität und Verteilung der neurofibrillären degenerativen Veränderungen im cerebralen Cortex und psychopathologischen Phänomenen (BLESSED et al., 1968).

Überlegungen zu Natur und Stellenwert des Alzheimer-Gewebskomplexes in der Pathogenese präseniler und seniler primärer hirnatrophischer Prozesse sind bisher zum Teil noch spekulativ. Senile Plaques und Alzheimersche Fibrillenveränderungen repräsentieren wahrscheinlich "fundamentale Veränderungen in den Protein-Untereinheiten der Mikrotubuli", die verantwortlich sind für den intrazellulären Transport essentieller Metaboliten auf den sich die Funktion und Existenz der Neuronen gründen (DAYAN, 1974). BLUMENTHAL (1976) nimmt an, daß die Bildung fibrillärer Knäuel in senilen Plaques Folge einer Protein-Fehlsynthese bei der Bildung von Neurofilamenten ist, deren Struktur, Anordnung und Funktion von einer exakten Protein-Biosynthese abhängen. Diese Fehlbildungen der Proteine können in einer gestörten Aminosäuresequenz bestehen mit der Folge einer gestörten räumlichen Anordnung (Konformation) der Proteine, d.h. einer Störung der Sekundär-, Tertiär- oder bei manchen Proteinen der Quartärstruktur, was wiederum Ursache für eine Dysfunktion oder sogar Funktionslosigkeit der betroffenen Proteine sein kann. Die Basis dieser schwer wiegenden Störung der zelleigenen Protein-Biosynthese ist in einer Funktionsbeeinträchtigung des

Transkriptions-Translationsmechanismus der Zelle, insbesondere auf dem Niveau der DNA, wo es in höherem Alter zu Änderungen im genetischen Programm der Zelle kommen kann (MEDVEDEV,1975), zu suchen. Mögliche Konsequenz einer gestörten Protein-Biosynthese sind eine Anhäufung funktionslosen Proteinmaterials bzw. eine Änderung des zelltypischen charakteristischen Proteinmusters und eine damit einhergehende Änderung der Antigenstruktur der Zelle und insbesondere der Zelloberfläche mit der denkbaren Folge einer Immunantwort des körpereigenen Immunsystems auf das dadurch ja fremd gewordene Protein. Der zelleigene Protein-Biosynthesemechanismus wird aufgrund einer mit steigendem Alter abnehmenden Kompensationsfähigkeit gegenüber schädigenden exogenen Einflüssen, die u.a. in der Funktion spezieller DNA-Reparaturenzyme und der Existenz redundanter, d.h. mehrfach im genetischen Programm der Zelle existenter und sich dadurch vertretender Gene besteht (MEDVEDEV,1975), zunehmend störanfällig. So könnte diese Theorie einer in höherem Alter zunehmenden Funktionsbeeinträchtigung der zelleigenen Protein-Biosynthese mit der Folge einer Bildung "falscher" Proteine ("Error-Theorie") (BLUMENTHAL,1976) eine Erklärungsmöglichkeit für das Auftreten seniler Plaques und Alzheimerscher Fibrillenveränderungen bei alten Menschen bieten.
Wie bereits erwähnt, ist es denkbar, daß in Folge einer gestörten Proteinbiosynthese fehlgebildete Proteine in der Cytomembran-Architektur der Nervenzelle antigenisch wirksam werden und eine gegen das Protein und damit gegen die Zelle gerichtete Immunantwort hervorrufen. Für die Existenz von Autoimmunphänomenen im ZNS, die gemäß dieser Theorie, die von BLUMENTHAL (1976) in Erweiterung der o.g. "Error-Theorie" als "Error-Autoimmun-Theorie" bezeichnet wird, im ZNS erwartet werden müßten, gibt es eine Reihe von Hinweisen. So konnten INGRAM et al. (1974) beim Menschen mit steigendem Alter vermehrt eine humorale Gamma-Globulinkomponente nachweisen, deren Bindungsort cytoplasmatische Bestandteile von Neuronen waren und bei der es sich wahrscheinlich um einen Antikörper handelte. Neben einer

deutlichen Abhängigkeit der Bindungsstärke dieser Gamma-Globulinkomponente an neuronales Cytoplasma vom Alter desjenigen, von dem das Serum stammte, war auch eine beträchtliche Abhängigkeit positiver Befunde vom Ort der Bindung im Cerebrum auffällig. Nach Meinung der Autoren scheint die Häufigkeitszunahme des Auftretens dieses Antikörpers mit steigendem Alter mit der humoraler Antikörper gegen Schilddrüsenepithel, Magenmucosa, Nebennierenrinde, Kernbestandteile und andere Gewebe bzw. Gewebebestandteile vergleichbar zu sein.
Zu ähnlichen Ergebnissen kamen THREATT et al. (1971) sowie NANDY (1972, 1973, 1975) und NANDY et al. (1975) in Tierversuchen. Ausgehend von den von vielen Autoren gemachten Beobachtungen eines mit steigendem Alter zunehmenden Nervenzellverlustes, eines gleichfalls mit steigendem Alter zunehmenden Anstiegs der gamma-Globulinfraktion im menschlichen Serum und eines (bereits erwähnten) altersbezogenen Anstiegs von Autoantikörpern gegen eine Reihe von Organen untersuchten sie die Frage, ob Antikörper gegen Neuronen als Ursache für eine neuronale Degeneration beim Altersprozeß verantwortlich sein könnten. In den Untersuchungsreihen, die mit Hilfe fluoreszenzmikroskopischer Techniken an den Präparaten von Gehirnen gesunder Mäuse, die zuvor mit den Seren von Mäusen ganz unterschiedlichen Alters inkubiert worden waren, durchgeführt wurden, konnten NANDY und Mitarbeiter den Nachweis führen, daß im Serum von Mäusen oberhalb einer bestimmten Altersgrenze regelhaft eine gamma-Globulinkomponente vorkommt, die mit Neuronen von Gehirnen alter wie auch junger Mäuse gleichermaßen reagiert und deren Konzentration wahrscheinlich mit zunehmendem Alter ansteigt. Diese Antikörper sind durch die Bluthirnschranke normalerweise vom Hirnparenchym getrennt. Durch eine experimentell intravital herbeigeführte lokal begrenzte Störung der Bluthirnschrankenfunktion konnte in der Umgebung des gestörten Bluthirnschrankenbezirks ein Übertreten der Antikörper in das Hirngewebe herbeigeführt werden, was in der Nachbarschaft dieses gestörten Bluthirnschrankenbezirks zu ähnlichen fluoreszenzmikroskopisch faßbaren Veränderungen führte

wie nach direkter Inkubation des Hirngewebes mit dem entsprechenden Serum. Die betroffenen Neuronen zeigten Hinweise auf eine ähnliche strukturelle und morphologische Degeneration wie intravital degenerierte Neuronen in den Hirnen alter Mäuse. Die Funktion dieser mit Hirngewebe reagierenden Antikörper und auch der Grund für ihre Bildung konnten von NANDY und Mitarbeitern nicht geklärt werden. Ebenso konnte nicht entschieden werden, ob, wie es die Autoren sogar für wahrscheinlicher hielten, entweder eine primäre Veränderung des Immunsystems oder aber seine endogene oder exogene Stimulation zur Bildung dieser Antikörper führt. Für den letzteren Fall sind verschiedene Möglichkeiten der antigenischen Stimulation des Immunsystems zu diskutieren, nämlich

1. Kreuzreaktionen zwischen bakteriellem oder viralem Antigen, mit dem sich der Organismus im Laufe des Lebens auseinanderzusetzen hatte und nativen nervenzelleigenen Proteinstrukturen (dieser Möglichkeit wird jedoch von NANDY (1973) widersprochen, da er beim Vergleich von keimfrei aufgezogenen mit natürlich aufgewachsenen Mäusen hinsichtlich der Bildung der mit Hirngewebe reagierenden Antikörper keinen Unterschied fand),
2. Virusinfektionen der Nervenzellen während des Lebens und eine dadurch hervorgerufene Bildung von nervenzellfremdem viruseigenem Protein, das - ähnlich den entsprechend der Error-Theorie fehlgebildeten Proteinen - als fremdes antigenisch wirksames Protein in die Cytomembran der Nervenzellen eingebaut wird,
3. die Bildung von virusspezifischem Protein nach dem Muster viruseigener innerhalb des Nervenzellgenoms weiter vererbter DNA, das ebenfalls durch Änderung des cytomembranalen Proteinmusters zu einer Änderung der Antigenität der Nervenzellen führt (BLUMENTHAL,1976),
4. eine mechanische Verletzung bzw. der Tod von Nervenzellen aus nicht-immunologischen Gründen mit Freiwerden von Nervenzellbestandteilen, die frei gelöst in den systemischen Kreislauf ausgeschwemmt und dort antigenisch wirksam werden (INGRAM et al.,1974) - (dem widersprechen jedoch diesbezügliche Untersuchungen von NANDY (1975), der nachweisen konnte, daß mechanisch geschädigte Nervenzellen es nicht vermochten, das Immunsystem antigenisch zu stimulieren, mit Hirngewebe reagierende Antikörper zu produzieren),
5. gemäß der Error-Theorie eine altersbegleitende Synthese von fehlgebildetem Protein mit nachfolgender auf das ZNS beschränkter Immunreaktion sowie einem darauf folgenden Freiwerden humoraler Antikörper, die dann in der gesamten Zirkulation nachweisbar sind (NANDY,1975).

Weitere Hinweise auf altersbegleitende Autoimmunphänomene im ZNS geben Untersuchungen von BLUMENTHAL (1976), der eine deutliche Beziehung zwischen dem Auftreten lymphoider Zellen in den weichen Hirnhäuten und den perivaskulären Räumen des ZNS und der Höhe des Alters fand. Bei unter 50jährigen konnte der Autor solche lymphoidzellige Infiltrate in nur 6% der untersuchten Fälle nachweisen, in der Altersgruppe zwischen 50 und 65 Jahren jedoch in 38% der Fälle und bei über 65jährigen sogar in 54% der Fälle. Eine direkte Beziehung lymphoider Zellen zu dyskariotischen, d.h. in ihrem DNA- bzw. RNA-Bestand veränderten Zellen konnte BLUMENTHAL zwar nicht finden, er wertete jedoch Target-Phänomene und das Phänomen der Neuronophagie durch Mikrogliazellen, das gewöhnlich in den Hirnen Seniler gefunden werden kann, als Ausdruck einer der Funktion von Immunocyten in Organgewebe außerhalb des Nervengewebes vergleichbaren Funktion von Oligodendro- und Mikrogliazellen im ZNS. Mikrogliazellen sind darüberhinaus auch an der Bildung von Amyloid als Teilbestandteil seniler Plaques beteiligt, für dessen Bildung ISHII u. HAGA (1976) in immunelektronenmikroskopischen Untersuchungen Hinweise auf eine Beteiligung des Immunsystems finden konnten.
Eindrucksvolle Indizien für eine Mitwirkung immunologischer Vorgänge bei der Ausbildung von Hirnatrophien konnten JANKOVI'C et al. (1977) in einer Studie an 187 Patienten mit einer cerebralen Atrophie gewinnen. Die Autoren führten bei diesen Patienten sowie einer Vergleichsgruppe mit Schizophrenie und einer weiteren Kontrollgruppe ohne neurologische bzw. psychiatrische Erkrankung Hauttests mit je 0,1 mg humanem Hirnprotein und zur Kontrolle 0,1 mg humanem Leberprotein durch. Dabei zeigte sich, daß positive Hautreaktionen als Hinweis auf eine Immunreaktion vom verzögerten Typ bei den Patienten mit cerebraler Atrophie mit 69% signifikant höher lag als in der Gruppe mit Schizophrenie (35%) und der Kontrollgruppe (5%). Bei Ausschluß solcher Fälle aus der Gruppe mit Hirnatrophie, die erwiesenermaßen ein Schädel-Hirntrauma durchgemacht hatten, bei denen also ein exogener die Hirnatrophie bedingender Faktor gefunden werden konnte,

erhöhte sich die Zahl positiver Hautreaktionen auf 76,8%. Bei Wiederholungen der Tests an einem Teil der Fälle, die einige Monate später zur Kontrolle der Reproduzierbarkeit durchgeführt wurden, bestätigte sich das Ergebnis ohne Ausnahme. Eine Beziehung zwischen einem positiven Hauttest und der Dauer der Krankheit aber auch dem Alter des Patienten wurde bei den Patienten mit Hirnatrophie nicht gefunden. Nach Ansicht der Autoren legen diese Ergebnisse eine Beziehung zwischen Hirnatrophie und zellulärer Immunität nahe, ohne jedoch zu beweisen, daß die Hirnatrophie in den positiven Fällen eine direkte Folge eines Autoimmunprozesses ist.

1.2 Spezielle Voraussetzungen

1.2.1 Zur Problematik der Vergleichbarkeit von Liquorbefunden bei geänderter Methodik

Eine große Zahl von Neuerungen in den angewandten Untersuchungsmethoden kennzeichnet die heutige Liquordiagnostik im Vergleich zu der vor gut 20 Jahren, als eine rege Forschungstätigkeit u.a. insbesondere über Zusammenhänge zwischen Liquorveränderungen und im Pneumencephalogramm nachweisbaren hirnatrophischen Veränderungen im Gange war. Neben inzwischen hinzu getretenen das liquordiagnostische Spektrum bereichernden neuen Labormethoden steht heute zwar immer noch außer der Zellzählung, der Gesamteiweißbestimmung und den Kolloidreaktionen die Elektrophorese im Mittelpunkt eines jeden Liquor-Basisuntersuchungsprogramms, sie wird jedoch mittlerweile weitestgehend nicht mehr als Papier-Elektrophorese, sondern wegen ihrer kürzeren Laufzeit und der größeren Trennschärfe der einzelnen Fraktionen (DELANK,1972) in der Regel als Celluloseacetatfolien-Elektrophorese durchgeführt. Die Anwendung zweier so verschiedener Trägermedien führt zwangsläufig zu Unterschiedlichkeiten der Ergebnisse, die einen unmittelbaren Vergleich heute mit Hilfe der Celluloseacetatfolien-Elektrophorese gewonnener Resultate mit früher durch die Anwendung der Papier-Elektrophorese gewonnenen Ergebnisse nicht

erlauben.[1] Zur Verdeutlichung der Unterschiede sei die folgende Tabelle aus DELANK (1972) übernommen:

Tab.1: Liquoreiweißpherogramm bei Papier- und CAF-Elektrophorese

	Normales Liquoreiweißpherogramm (rel.%):	
	bei Papier-elektrophorese	bei Acetatfolien-elektrophorese
V-Fraktion	4,3±1,2	6,2±1,5
Albumin-Fraktion	57,4±4,8	62,0±4,9
alpha-1-Globulin	5,7±1,1	4,8±0,9
alpha-2-Globulin	6,0±1,1	5,5±1,1
beta- u. tau-Globulin	18,4±2,5	13,8±1,3
gamma-Globulin	8,1±1,5	7,7±1,9

Tabelle 1

Auffällig beim Vergleich dieser mit Hilfe der Papierelektrophorese und der Celluloseacetatfolien-Elektrophorese ermittelten Normwerte der Liquoreiweißpherogramme sind eine in der CAF-Elektrophorese deutlich höhere V- und Albumin-Fraktion und durchweg niedrigere Globuline, insbesondere im Bereich der in der Diagnostik hirnatrophischer Veränderungen sehr wichtigen beta- und tau-Fraktion.

Daneben wird ein Vergleich heute gewonnener Elektrophoreseergebnisse mit denen früherer Jahre überdies dadurch erschwert, daß in der Ära der pneumencephalographischen Untersuchungen durch das Ablassen wesentlich größerer Liquormengen als sie für die Liquordiagnostik allein benötigt worden wären durchweg höhere Liquorportionen, die nachgewiesenermaßen eine andere

1) Daneben sind selbstverständlich direkte numerische Vergleiche auch zwischen den Untersuchungsergebnissen derselben elektrophoretischen Untersuchungsmethode - heute also vorwiegend der Elektrophorese auf Celluloseacetatfolie - unter den einzelnen Liquorlabors nur begrenzt möglich, da "methodische Faktoren, die vor allem in den verschiedenen Liquoreinengungsverfahren ... und der Verwendung verschiedenartiger Auswertungsweisen begründet sind, das Ergebnis der elektrophoretischen Liquoreiweißuntersuchung beeinflussen" (DELANK,1972) und so die Ergebnisse von Labor zu Labor unterschiedlich ausfallen lassen.

und zwar besonders in Richtung auf eine Betonung der Mittelgruppenglobuline gerichtete elektrophoretische Eiweißverteilung aufweisen als die erste Portion Liquor, zur elektrophoretischen Untersuchung kamen als heute, da durch die breite Anwendung der Computertomographie die Pneumencephalographie zur Diagnose einer Hydrocephalusbildung überflüssig geworden ist und zu einer vollständigen Liquordiagnostik lediglich die erste Liquorportion (ca. 10cm^3 Liquor) gewonnen wird.
Das Problem unterschiedlicher Liquorbefunde in verschiedener Höhe der liquorführenden Räume wurde bislang am besten am Verhalten der Zellzahl, des Gesamteiweißes und der Liquorelektrophorese untersucht. Eine Veränderung der Zellzahl zum Pathologischen konnte bei fraktionierter Liquorentnahme beim organisch Gesunden, bei Patienten mit cerebraler Arteriosklerose und hirnatrophischen Prozessen nicht gefunden werden (ROSKAMP,1961), zu höheren Liquorportionen hin, also von lumbal über cisternal nach ventrikulär, kommt es dagegen jedoch zu einer Abnahme des Gesamteiweißgehalts des Liquors (SCHMIDT u. MATIAR,1956; GEINERT u. MATIAR,1959). Diese Gesamteiweißabnahme beruht auf der Wegstrecke von lumbal nach cisternal überwiegend auf einer Abnahme des absoluten Albumingehalts und darüber hinaus zu geringeren Anteilen auch des gamma-Globulingehalts. Insgesamt ist die Abnahme des Gesamteiweißgehalts von lumbal nach cisternal jedoch recht gering im Vergleich mit derjenigen von cisternal nach ventrikulär (GEINERT u. MATIAR,1959).
In der Liquorelektrophorese kommt es zu höheren Liquorportionen hin zu einer signifikanten Zunahme der V-Fraktion, zu einer kontinuierlichen Zunahme der Mittelgruppenglobuline, insbesondere der beta- und tau-Globulinfraktion und zu der bereits erwähnten Abnahme der Albuminfraktion; die gamma-Globuline verhalten sich elektrophoretisch annähernd unspezifisch (SCHMIDT u. MATIAR,1956).
Die Zunahme der V-Fraktion ist nicht nur eine relative, sondern auch eine absolute, wogegen der Gehalt an liquortypischen Mittelgruppenglobulinen im lumbalen und cisternalen Liquor absolut gleich groß ist (SCHMIDT u. MATIAR,1956). Diese Veränderungen

des Liquorelektrophoreseproteinprofils setzen sich bis in den Ventrikelliquor hinein fort, dessen Zusammensetzung durch ein niedriges Gesamteiweiß, relativ wenig Albumin, eine hohe V-Fraktion und eine hohe tau-Fraktion (langsames Transferrin als bedeutendste Komponente der tau-Fraktion) charakterisiert ist (LATERRE,1975). Zusammenfassend kommt es von den caudalen zu den cranialen Liquorportionen hin kontinuierlich zu einer Akzentuierung des liquoreigenen Elektrophoreseeiweißkonstellationstyps, der im Vergleich zum Serum durch eine niedrige Albumin-Fraktion und eine niedrige gamma-Globulinfraktion sowie eine hohe V-Fraktion (diese ist in der Serumelektrophorese zwar auch vorhanden, liegt jedoch bei Anwendung der üblichen Routine-Labormethoden unterhalb der Nachweisgrenze), das Auftreten einer zwischen der beta-Globulin- und der gamma-Globulinfraktion gelegenen im Vergleich zur Serumelektrophorese liquorspezifischen tau-Fraktion, deren größter Anteil aus dem langsam wandernden neuraminsäureärmeren ZNS-spezifischen Transferrin besteht, und durch eine im Vergleich zur Serumelektrophorese höhere Mittelgruppe, insbesondere eine höhere beta-Globulinfraktion, die zu der charakteristischen Dachgiebelform der Globuline der Liquorelektrophorese führt, gekennzeichnet ist.
Neben der caudo-cranial eintretenden Verschiebung der Liquoreiweißkonstellation, die bei jedem Gesunden nachzuweisen ist, kann es überdies bei zentralnervös Erkrankten erst durch das Ablassen größerer Liquormengen zu einer Mobilisierung pathologischer Liquorbestandteile aus umschriebener Lokalisation im "periencephalen Hüllraum" (ROSKAMP, 1961) kommen, so daß folglich die Wahrscheinlichkeit, pathologische Liquorveränderungen aufzuspüren, bei der Untersuchung höherer im Rahmen der Durchführung der Pneumencephalographie gewonnener Liquorportionen größer ist als bei alleiniger Untersuchung der ersten Liquorportion.

1.2.2 Liquorbefunde bei Hirnatrophien - Ergebnisse früherer Untersuchungen

Bis zur Einführung der Elektrophorese in die klinische Liquordiagnostik galt, daß in der überwiegenden Zahl von Hirnatrophien mit regelrechten Liquorverhältnissen zu rechnen sei. Mit den bis dahin zur Verfügung stehenden labordiagnostischen Untersuchungsmethoden der Liquoruntersuchung, nämlich der Zellzählung, der Gesamteiweißbestimmung, der Pandy- und Nonne-Reaktion sowie den Kolloidreaktionen konnte DELANK (1957) in nur knapp einem Drittel von 121 Fällen mit pneumencephalographisch nachgewiesener Hirnatrophie einen pathologischen Liquorbefund erheben. Unter Hinzuziehung der zu dieser Zeit zum klinischen Repertoire der Liquordiagnostik neu hinzu gekommenen Liquorelektrophorese (die übrigens KAFKA (1955) dazu veranlaßte, die von ihm in recht provokativer Absicht gestellte Frage nach einer Krise der Liquordiagnostik ins Gegenteil zu verkehren, indem er nämlich dieser neu hinzu gekommenen Methode einen wesentlichen Stellenwert bei der Lösung der "Kardinalfragen, woher die Eiweißkörper kommen und welche Funktion sie haben", beimaß) gelang es, die Zahl pathologischer Liquorbefunde bei den pneumencephalographisch nachgewiesenen Hirnatrophien auf fast 80% der untersuchten Fälle zu erhöhen. Das Ergebnis der Liquorelektrophorese war in annähernd 70% der Fälle pathologisch und zeigte im einzelnen hinsichtlich seiner Ausprägung bestimmte Zusammenhänge mit der Lokalisation des hirnatrophischen Prozesses, seiner Progredienz und der Verlaufsdauer. Als hervorstechendster pathologischer Befund unter den Liquorpherogrammen war eine beta-Globulinerhöhung in etwa 64% der pathologischen Pherogramme nachzuweisen. Neben den atrophisierenden Hirnprozessen war eine solche beta-Globulinerhöhung in ähnlicher Häufigkeit nur noch bei den Anfallsleiden zu finden. In gleicher Größenordnung, nämlich in 54% der Fälle lag die Zahl einer nachweisbaren Albuminverminderung, eine pathologische Erhöhung der alpha-2-Globulinfraktion bestand in 38% der Fälle. Diese Befunde, denen eine signifikante Wertigkeit beigemessen wurde, waren jedoch hinsichtlich des

zugrunde liegenden Krankheitsprozesses unspezifisch, d.h. sie zeigten keine ausschließliche Zugehörigkeit zu einer bestimmten der Hirnatrophie zugrunde liegenden Ätiologie. Bei den entzündlich bedingten Hirnatrophien wurde - im Gegensatz zu diesen Befunden - meist eine gamma-Globulinerhöhung nachgewiesen. Hinsichtlich der Lokalisation der Hirnatrophie ergab sich der interessante Befund, daß eine isolierte alpha-2-Globulinvermehrung stets nur dort zu konstatieren war, wo auch das Ventrikelsystem involviert war.

In ebendiese Richtung wiesen auch Untersuchungen von HOFMANN u. SCHINKO (1956), die bei elektrophoretischer Auftrennung von Hirngewebe aus Mark und Rinde eine relative Vermehrung beider alpha-Fraktionen im Mark gegenüber der Rinde und daneben eine Erhöhung im Bereich der beta-Globuline bei elektrophoretischer Trennung von Rindengewebe nachgewiesen hatten.

Eine Beziehung zwischen dem Ausmaß der pathologischen Liquorveränderungen und der Stärke des Hydrocephalus bei den untersuchten Fällen mit Hirnatrophie konnte DELANK nicht nachweisen. Es ergaben sich jedoch Hinweise darauf, daß aus dem Liquorbefund wenigstens tendenziell auf die Floridität des zugrunde liegenden Krankheitsprozesses geschlossen werden konnte. Bei klinischer Progredienz konnte nämlich der Befund einer Albuminverminderung sowie einer alpha- und beta-Globulinerhöhung wesentlich häufiger gestellt werden als bei klinisch nicht progredientem Verlauf, wo überwiegend normale Liquores gefunden wurden. Hinsichtlich der Dauer der Anamnese konnte DELANK bei Fällen mit einer Verlaufsdauer unter einem Jahr ein Überwiegen einer alpha-1- und alpha-2-Erhöhung finden, bei längerfristiger Anamnese, die über ein Jahr hinaus ging, nahm die Zahl der Fälle mit einer beta-Globulinerhöhung wie auch die Zahl der Fälle mit normalem Liquorbefund zu. Eine Beziehung der Liquorelektrophoreseveränderungen zu ätiologischen Faktoren oder zur klinischen Symptomatik fand der Autor nicht.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie DELANK (1957) kam FEKAS (1959), der bei Anwendung der üblichen liquorlabordiagnostischen Verfahren

mit Ausnahme der Liquorelektrophorese in nur annähernd einem Fünftel von 32 Fällen degenerativer Erkrankungen des Cortex (M.Pick, M.Alzheimer, senile Demenz) eine mäßige Pleocytose, einen pathologischen Ausfall der Kolloidreaktionen und/oder eine - sogar nur grenzwertige - Eiweißerhöhung gefunden hatte. Bei 57 von 74 Fällen (77%) degenerativer Erkrankungen des Nervensystems, die allerdings jedoch nicht nur Fälle telencephaler degenerativer Prozesse enthielten, fand der Autor dagegen eine beta-Globulinerhöhung bei gleichzeitiger Abnahme der Albumine ohne wesentliche Veränderung der übrigen Fraktionen; insbesondere lagen die gamma-Globuline bei 72 der insgesamt 74 Fälle im Normbereich.

Wie DELANK (1957) fanden auch SCHMIDT (1962) und HABECK (1960b) beim symmetrischen Hydrocephalus externus überwiegend pathologische beta-Globulinerhöhungen, im Gegensatz zu den Untersuchungen von DELANK jedoch beim symmetrischen Hydrocephalus internus überwiegend eine pathologische gamma-Globulinerhöhung; eine pathologische Erhöhung der alpha-2-Globulinfraktion, wie sie DELANK in 34% dieser Fälle gefunden hatte, wurde von SCHMIDT und HABECK in einer nur geringen Zahl der symmetrischen Hydrocephalus internus-Fälle gefunden. Insgesamt fand HABECK (1960b) in 40% cerebraler Abbauprozesse eine pathologische beta-Globulinerhöhung (DELANK (1957) hatte eine solche in 64% seines Krankengutes nachweisen können).

Wie schon DELANK (1957) vermutet hatte, handelte es sich auch nach Meinung von MATIAR (1960) bei dem doch recht häufigen Befund einer beta-Globulinerhöhung bei cerebralen Abbauprozessen um einen unspezifischen Befund ohne Bezug zur Ätiologie, da eine beta-Globulinerhöhung auch bei anderen Erkrankungen gefunden werden konnte. Ebenso wie DELANK (1957) hatte auch MATIAR (1960) versucht, die Frage zu beantworten, ob wenigstens die Alzheimersche Erkrankung eine obligatorische beta-Globulinerhöhung aufweist. Aber sogar diese klassische Form einer primären Hirnatrophie ließ in den Untersuchungen von MATIAR (1960) bei 3 von 11 Fällen (entsprechend etwa 30%) einen solchen Liquorbefund

vermissen, so daß man davon ausgehen muß, "daß es eine Erkrankung, die obligatorisch mit einer beta-Globulinerhöhung einherginge, nicht gibt, daß aber wohl die Alzheimersche Erkrankung in den allermeisten Fällen eine beta-Globulinerhöhung aufweist" (MATIAR,1960).

Hinweise auf Zusammenhänge zwischen einer Progredienz hirnatrophischer Krankheitsbilder und pathologischen Liquorveränderungen konnten neben DELANK (1957) andere Autoren bestätigen. HABECK (1960b) hielt die liquorelektrophoretische Untersuchung bei hydrocephalen Veränderungen im Hinblick auf die Entscheidung, ob es sich um ein abgeschlossenes Defektsyndrom oder um einen progredienten zentralnervösen Prozeß handelt, für sehr wertvoll; mit ihrer Hilfe gelang ihm zum Teil eine bessere Interpretation eines pneumencephalographischen Befundes. Auch SCHMIDT (1962) betonte den differentialdiagnostischen Wert der Liquorelektrophorese bei Abgrenzung von Defektzuständen gegenüber fortschreitenden Prozessen, und der Autor glaubte sogar, gerade unter Berücksichtigung der Liquorelektrophorese und des Pneumencephalogramms in der Lage zu sein, primäre von sekundären Formen zu trennen, die Akuität des Krankheitsprozesses zu interpretieren und über die Lokalisation der Hirnatrophie Aussagen zu machen. HABECK (1960a) wies besonders auf den Wert der beta-Globulinvermehrung im Liquor als empfindlicheren Indikator bei manchen ZNS-Affektionen als die Pneumencephalographie hin, insbesondere als Zeichen eines beginnenden hirnatrophischen Geschehens. Aus einer pathologischen beta-Globulinerhöhung im Liquor sollte jedoch nach Meinung des Autors keineswegs zwangsläufig die Existenz und das Wirksamsein eines einleitenden Stadiums einer später auftretenden Hirnatrophie abzuleiten sein. Gegenüber den Befunden dieser Autoren konnten SJAASTAD u. LÖNNUM (1966) hinsichtlich der Progredienz eines hirnatrophischen Prozesses dagegen erst bei exzessiven Hyperproteinosen über 150mg% zu einer eindeutigen Aussage kommen.

Nach Meinung von HABECK (1960a) sind die bei Hirnatrophien gefundenen Liquorveränderungen unabhängig von der Schwere des

pathologischen Befundes im Pneumencephalogramm. Ebenso, wie auch schon DELANK (1957) konnnte SCHMIDT (1962) eine Beziehung zwischen dem Ausmaß der pathologischen Liquorveränderungen und dem Schweregrad des Hydrocephalus in den untersuchten Fällen nicht nachweisen. Eine weitgehende Übereinstimmung der Häufigkeit von pathologischen Elektrophoresebefunden bei normalen und pathologischen Pneumencephalogrammen legte nach Ansicht von HABECK (1960b) eine Unabhängigkeit des pneumencephalographischen Befundes vom Ausfall der Elektrophorese nahe.
Eine Tendenz einer Zunahme der beta-Globuline im Liquor mit steigendem Alter hatte schon DELANK (1957) gefunden; zu gleichen Ergebnissen kamen auch MATIAR (1960) und HABECK (1960a).
Wie bereits erwähnt, konnte DELANK (1957) eine pathologische beta-Globulinerhöhung in ähnlicher Häufigkeit wie bei Hirnatrophien nur noch in Fällen mit einem Anfallsleiden finden. HABECK (1960b) konnte dagegen in nur 20% der Fälle mit einem Anfallsleiden eine pathologische beta-Globulinerhöhung nachweisen. Hinsichtlich der Pathogenese unterschied der Autor zwischen Liquorveränderungen als direkte Folge des Anfallsgeschehens und solchen, die Folge des dem Anfallsleiden zugrunde liegenden Krankheitsprozesses sind.
Die nahe liegende Vermutung, die im Zusammenhang mit Hirnatrophien nachweisbar pathologisch erhöhte beta-Globulinfraktion enthalte cerebrogenes, durch den Hirnabbau frei gewordenes Eiweiß, wurde recht schnell aufgegeben. So fanden Frick u. SCHEID-SEYDEL (1960) bei Untersuchungen mit ^{131}J-markiertem beta-Globulin keine Zunahme des liquoreigenen beta-Globulinanteils, d.h. in der beta-Globulinfraktion wandernden cerebrogenen Eiweißes bei Erhöhung der beta-Globulinfraktion im Liquor. Eine Erhöhung der beta-Globulinfraktion in der Liquorelektrophorese bei Hirnatrophien geht also nicht zwangsläufig mit einer Erhöhung des cerebrogenen Eiweißes im Liquor einher. Schon GEINERT u. MATIAR (1959) vermuteten eine andere Erklärung für die pathologische beta-Globulinerhöhung bei Hirnatrophien, insbesondere bei corticalen Atrophien. Aus der Tatsache nämlich,

daß für corticalen Subarachnoidealliquor im Vergleich zu lumbalem Liquor eine Albuminverminderung und eine beta-Globulinerhöhung charakteristisch sind, schlossen die Autoren, daß bei Hirnatrophien, insbesondere mit vorwiegender Beteiligung der äußeren liquorführenden Räume, eben dieses eigentlich nur für corticalen subarachnoidealen Liquor typische Proteinspektrum durch eine Veränderung der Liquorzirkulation auch im Lumballiquor angetroffen werden könne. Bei corticaler Hirnatrophie liegt durch die Erweiterung der corticalen Liquorräume bedingt vermehrt Subarachnoidealliquor vor; dadurch und zudem durch den sinkenden Strömungswiderstand als Folge der Erweiterung der subarachnoidealen Spalträume soll nach den Vorstellungen von GEINERT u. MATIAR (1959) cerebraler Subarachnoidealliquor leichter in die lumbalen liquorführenden Räume abfließen und hier vermehrt nachweisbar sein. Die Autoren schlossen aus diesen Überlegungen, daß es bei - vorwiegend corticalen - Hirnatrophien möglicherweise nicht allein zu einer beta-Globulinvermehrung kommt, sondern zu einer quantitativen Veränderung des Mischungsverhältnisses Ventrikelliquor/corticaler Subarachnoidealliquor, die eine quantitative Zunahme des beta-Globulinreichen corticalen Subarachnoidealliquors im lumbalen Subarachnoidealraum zur Folge hat.
Gegenüber diesen Überlegungen betonten CERVOS-NAVARRO u. MATIAR (1959) vornehmlich Zusammenhänge zwischen beta-Globulinen und zentralnervösem Stoffwechsel. Die Autoren vermuteten, daß der enge Kontakt des Liquors mit dem Nervengewebe des ZNS gerade im Bereich der corticalen subarachnoidealen Spalträume Ursache für die hohe beta-Globulinkomponente des corticalen Subarachnoidealliquors ist, daß die beta-Globuline des Liquors ihren Ursprung aus dem ZNS nehmen und mit dem Stoffwechsel des ZNS in engem Zusammenhang stehen. Aus diesen Zusammenhängen leiteten die Autoren eine Beziehung zu dem beschriebenen Befund von DELANK (1957), der die stärksten beta-Globulinerhöhungen bei vorwiegend cortical betonten Hirnatrophien gefunden hatte, ab. Auch MATIAR (1960) konnte die Frage nicht endgültig klären,

inwieweit eine beta-Globulinerhöhung im Lumballiquor Ausdruck eines pathologischen Stoffwechselgeschehens im ZNS ist oder nur auf eine relative Vermehrung des beta-Globulinreichen Subarachnoidealliquors bei corticaler Hirnatrophie und eine damit auf Grund der erweiterten subarachnoidealen Spalten und Räume gesteigerte Durchmischung mit lumbalem Liquor zurückzuführen ist. Auch MATIAR betonte den Zusammenhang zwischen Liquor-beta-Globulinen und Stoffwechselgeschehen im ZNS.
Im Hinblick auf die bereits angesprochene von mehreren Autoren beschriebene Zunahme der Konzentration an beta-Globulinen im Liquor mit steigendem Alter warf MATIAR (1960) die interessante Frage auf, ob es möglicherweise durch eine mit steigendem Alter einhergehende Abnahme der ventrikulären Liquorproduktion zu einem relativen Überwiegen subarachnoidealen Liquors und in dessen Folge zu einem Ansteigen der beta-Globulinfraktion im lumbalen Liquor kommen könnte.
Eine weitere Hypothese zur Genese pathologischer beta-Globulinerhöhungen im Liquor stellten MACHETANZ u. HABECK (1961) zur Diskussion, die bei Untersuchungen an Kindern mit kongenitalen Vitien gerade in jenen Fällen eine pathologische Liquor-beta-Globulinerhöhung nachweisen konnten, die einen zyanotischen Herzfehler aufwiesen. Aus diesen Fällen schlossen die Autoren auf die Möglichkeit, daß Intensität und Dauer einer Hypoxie des Hirngewebes wichtige Faktoren für das Auftreten einer beta-Globulinvermehrung sein könnten. Diese Befunde könnten auch eine Erklärung sein für die Tatsache, daß gerade bei cerebralen Erkrankungen, die mit einem zeitweiligen oder chronischen Sauerstoffmangel des ZNS einhergehen, nämlich insbesondere bei Anfallsleiden und cerebrovaskulärer Insuffizienz, häufig pathologische beta-Globulinerhöhungen gefunden wurden. Nicht sicher entscheiden konnten die Autoren die Frage, "ob eine derartige 'hypoxische beta-Globulinvermehrung' immer als Ausdruck einer substantiellen Hirnschädigung anzusehen ist oder aber nur Zeichen einer reversiblen Störung im zentralnervösen Stoffwechsel sein kann" (MACHETANZ u. HABECK,1961).

Die pathologische Erhöhung der gamma-Globuline, die HABECK (1960b) und SCHMIDT (1962) überwiegend beim Hydrocephalus internus gefunden hatten, findet ihre Erklärung in einer Störung der Blut-Hirnschrankenfunktion (CERVOS-NAVARRO u. MATIAR,1959; MATIAR,1960), die Ausdruck von Veränderungen in den Capillaren und Arteriolen der Plexus chorioidei sein sollen (SCHALTENBRAND, zitiert bei SCHMIDT,1962).
Zu zahlenmäßig ähnlichen, aber in der Bewertung der Befunde differenten Ergebnissen wie die bereits zitierten Autoren kamen BERGLEITER et al. (1967), die subokzipital gewonnenen Liquor von 251 Patienten mit pneumencephalographisch nachgewiesener Hirnatrophie papierelektrophoretisch untersuchten. Die Autoren fanden in 61% der Fälle eine pathologische beta-Globulinerhöhung, ein Ergebnis, das mit dem von DELANK (1957) beinahe identisch ist. Ebenso wie dieser konnten auch BERGLEITER und Mitarbeiter keine Beziehung zum Schweregrad der Hirnatrophie finden. Im Gegensatz zu DELANK bestand jedoch kein wesentlicher Unterschied in der Höhe der beta-Globulinfraktion zwischen Fällen mit unterschiedlicher Verlaufsdauer. Wie schon SCHMIDT (1962) fanden auch BERGLEITER et al. die beta-Globulinfraktion bei den Fällen im Durchschnitt am höchsten, die eine reine Rindenatrophie aufwiesen. Hier lag der Wert der beta-Globulinfraktion um 2 rel.% höher als bei den Fällen mit reinem Hydrocephalus internus. Bei der Interpretation der Ergebnisse machten die Autoren hinsichtlich ihrer Signifikanz jedoch starke Einschränkungen, da einerseits der Streubereich der beta-Globulinfraktion in der gesamten Untersuchung sehr groß war und auch viele Fälle im Normalbereich lagen und andererseits eine Erhöhung der beta-Globulinfraktion nicht nur bei Hirnatrophien, sondern auch bei einer großen Zahl anderer neurologischer Erkrankungen gefunden werden konnte und somit keine Erkrankungsspezifität bestand.
Im Zusammenhang mit der Diskussion pathologischer Veränderungen der Liquor-beta-Globuline gebührt dem Liquor-Transferrin als größter Einzelfraktion der beta- und tau-Globuline (FRICK,1963)

besondere Aufmerksamkeit. Der relative (d.h. auf den Gesamteiweißgehalt bezogene) Transferringehalt des Liquors liegt um ein Drittel höher als der des Serums. Ein Teil des Liquor-Transferrins stammt direkt aus dem Serum, der andere entsteht im Bereich der Liquorräume selbst (FRICK u. SCHEID-SEYDEL,1963). Der relativ höhere Transferrin- und beta-Globulingehalt des Liquors wird auf eine intrathekale Bildung zurückgeführt (FRICK, 1963). Der Nachweis einer "cerebrogenen Transferrinkomponente" konnte nicht nur an Hand von Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Transferrin, sondern auch immunelektrophoretisch geführt werden (FRICK u. SCHEID-SEYDEL,1963). Die langsamere Wanderungsgeschwindigkeit des in der beta-2- oder tau-Fraktion wandernden Liquortransferrins beruht auf einem verminderten Neuraminsäuregehalt. Die Bildungsstätte des "cerebrogenen Liquortransferrins" ist unbekannt. Sie umfaßt etwa 50 bis 60% des gesamten Liquor-Transferrins (FRICK u. SCHEID-SEYDEL,1963). Quantitative vom Serumtransferringehalt unabhängige Veränderungen des Liquor-Transferrinfehalts sind möglich. So verringert sich bei entzündlichen ZNS-Prozessen und ZNS-Tumoren vorzugsweise das "cerebrogene Transferrin", andererseits kommt es bei einer Erhöhung des Gesamt-Liquor-Transferrins zu einer anteilmäßigen Erhöhung des "cerebrogenen Transferrins". Diese Tatsachen belegen, "daß es einen zentralnervösen Transferrin-Stoffwechsel gibt, der unabhängig von den allgemeinen Stoffwechsel- und Regulationsvorgängen ist" (FRICK u. SCHEID-SEYDEL,1963). Bei der Encephalomyelitis disseminata kommt es zu einer Erniedrigung des gesamten Liquor-Transferrins einschließlich des liquoreigenen Anteils (FRICK u. SCHEID-SEYDEL,1963). Anfallsleiden zeigen vereinzelt eine Vermehrung des Liquor-Transferrins; FRICK (1963) fand in 2 von 11 Fällen eine deutliche Liquor-Transferrinerhöhung, daneben aber auch in 4 Fällen eine Erniedrigung. In 7 von 23 Fällen mit cerebrovaskulärer Insuffizienz konstatierte ders. eine Erniedrigung des Liquor-Transferringehalts. In fast allen Fällen primärer Hirnatrophien war das Liquor-Transferrin normal. Ebenso fanden sich in Fällen postkontusioneller Hirnschäden keine

signifikanten Änderung des Transferringehalts des Liquors. In 4 von 11 Fällen mit Systematrophien fand FRICK (1963) eine deutliche Erhöhung des Liquor-Transferrins, daneben aber auch in 2 Fällen eine Erniedrigung. FRICK u. SCHEID-SEYDEL (1963) führen die Erniedrigung des Liquor-Transferrins bei entzündlichen Erkrankungen und Tumoren des ZNS auf dieselben pathogenetischen Vorgänge zurück, die bei entzündlichen Prozessen außerhalb des ZNS zu einer Verminderung des Serumtransferrins im Rahmen einer mit den Grundkrankheiten zusammenhängenden Eisenstoffwechselstörung führen.

Zusammenfassend sei das **hypothetische Bedingungsgefüge für eine pathologische beta-Globulinerhöhung im lumbalen Liquor cerebrospinalis in der folgenden Abbildung noch einmal dargestellt:**

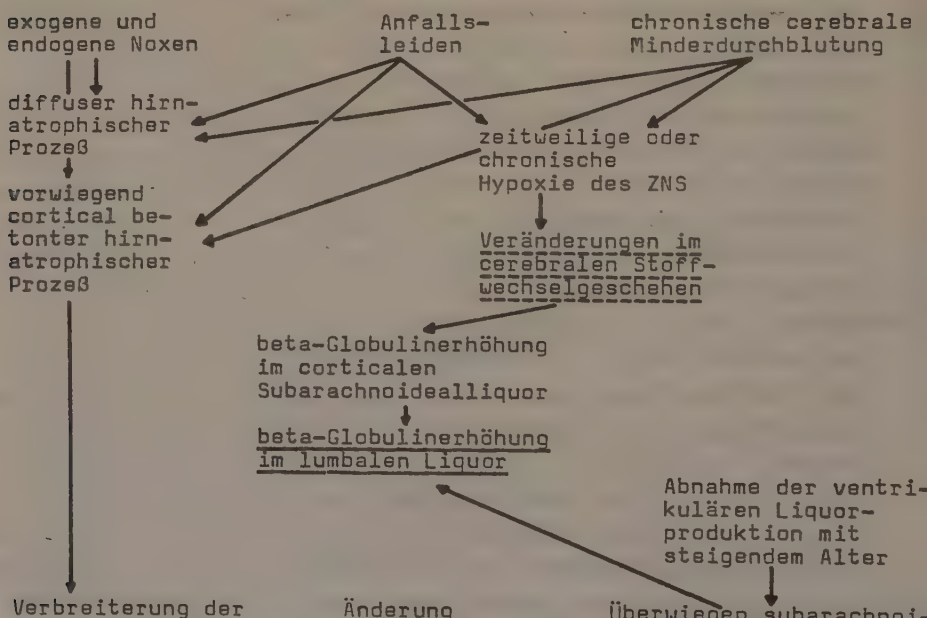


Abb.1: Hypothetisches Bedingungsgefüge für eine pathologische beta Globulinerhöhung im lumbalen Liquor cerebrospinalis

1.2.3 Der Lactatgehalt des Liquor cerebrospinalis bei gestörtem cerebralem Energiestoffwechsel im Rahmen akuter und chronischer cerebraler Hypoxie

Ein akuter oder chronischer Sauerstoffmangel der zentralnervösen Substanz auf Grund einer lokalen oder allgemeinen Durchblutungsminderung dürfte einen zentralen pathogenetischen Faktor bei der Entwicklung eines sekundären hirnatrophischen Prozesses in Folge primärer Gefäßkrankheit darstellen. Eine akute hochgradige umschriebene Ischämie eines zentralnervösen Gewebsareals, typischerweise als Folge einer thrombotischen oder - seltener - embolischen Obliteration des zuführenden versorgenden Gefäßes, führt innerhalb weniger Sekunden zu vollständigem Funktionsverlust des betroffenen Nervengewebes. Bei Unterschreiten des zur Aufrechterhaltung des Strukturstoffwechsels notwendigen Blutangebots erleidet das betroffene Nervengewebsareal einen irreversiblen Schaden, es kommt zum Infarkt. In dessen Randbezirken, dort, wo eine Blutversorgung durch Kollateralen aus anderen Gefäßprovinzen, verstärkt durch eine reaktive Hyperämie, noch eine minimale Zirkulation aufrecht erhält, die ausreicht, wenigstens den zum Überleben der Nervenzellen notwendigen Sauerstoffbedarf zu decken, kommt es zu charakteristischen Veränderungen des Zell- und Gewebsstoffwechsels, die Ausdruck kompensatorischer Stoffwechselleistungen des Gewebes sind, die darauf hin zielen, das durch den Sauerstoffmangel entstandene Energiedefizit aus sauerstoffunabhängigen Quellen zu decken.
Bei ausreichendem Sauerstoffangebot deckt das ZNS seinen Energiebedarf überwiegend aus der vollständigen Oxidation von Glucose zu H_2O und CO_2. Die erste Teilstrecke dieses der Energiegewinnung dienen Glucoseabbauwegs stellt die anaerobe Glykolyse dar, an deren Endpunkt die Bildung von Pyruvat bzw. Lactat steht. Der Abbau von Glucose bis auf diese Stufe ist auch unter anaeroben Bedingungen möglich, die Änderung der freien Energie, d.h. der Energiegewinn der Zelle für die von ihr zu leistende Arbeit, ist jedoch im Vergleich zum sauerstoffabhängigen vollständigen Glucoseabbau bis auf die Stufe der Bildung von H_2O und CO_2

verhältnismäßig gering: er beträgt bei der anaeroben Glykolyse -47 kcal/Mol Glucose, beim vollständigen Abbau über den Citratcyclus jedoch insgesamt -686 kcal/Mol Glucose (LÖFFLER,1975). Cerebrale Gewebshypoxie, in den ischämischen Randbezirken eines infarzierten Gewebsareals als lokalisiertes Phänomen, im Rahmen einer allgemeinen cerebralen Minderperfusion als generalisiertes Phänomen forciert die Einschleusung von Glucose in den Stoffwechselweg der anaeroben Glykolyse zur Steigerung der sauerstoffunabhängigen Energiegewinnung. Da mit der Hypoxie auch die von einem ausreichenden Sauerstoffangebot abhängige Einschleusung von Pyruvat in den Citratcyclus abnimmt, kommt es zu einer Zunahme des Pyruvatgehalts der Zelle, das mit dem gleichzeitig absinkenden pH-Wert der Zelle vermehrt in Lactat, insbesondere in die undissoziierte Form übergeht. Das undissoziierte Lactat vermag es, auf Grund einer höheren Lipidlöslichkeit die Zellmembran leichter zu passieren und tritt somit auch vermehrt in den Interzellulärraum aus (SIESJÖ et al.,1968). Aus dem Interzellulärraum des ZNS gelangt das Lactat in den Liquor cerebrospinalis (PROCKOP,1968; RUSCAK et al.,1971). Hier können nach einem stattgehabten ischämischen Insult die beschriebenen biochemischen Folgeerscheinungen der durch den Sauerstoffmangel hervorgerufenen cerebralen Veränderungen des Glucose- und Energiestoffwechsels nachgewiesen werden, d.h. ein Absinken des pH, ein Ansteigen der Lactatkonzentration und - durch sekundäre Vorgänge bedingt - ein Absinken des Liquor-CO_2-Partialdrucks und der HCO_3^- -Konzentration. Diese sekundären Vorgänge bestehen in einem allerdings nur bei schwereren Insulten durch eine ausgeprägte metabolische Liquorazidose hervorgerufenen zentralen Atemantrieb, der als maschinenförmige Atmung imponieren kann und zu einer respiratorischen Alkalose mit Absinken des CO_2-Partialdrucks im Blut führt, welcher sich auf Grund der ungehinderten Permeationsfähigkeit des CO_2 durch die Lipidmembranen der Blut-Hirn-Liquorschranke unmittelbar dem Liquor cerebrospinalis mitteilt (SCHNABERTH,1971). Die zentral ausgelöste Hyperventilation ist ein weiterer Faktor, der neben

der Gewebshypoxie zu einer Konzentrationserhöhung des Lactat im zentralen Nervengewebe und im Liquor führt. Es ist nämlich aus Tierversuchen bekannt, daß bei mehrstündiger Hyperventilation die Liquor-Lactatkonzentration einen stetigen Anstieg zeigt (VAN VAERENBERGH et al.,1965b; KAZEMI et al.,1969). Die Ursachen hierfür sind nicht in allen Einzelheiten bekannt; VAN VAERENBERGH et al. (1965b) vermuteten, daß es durch die Hypokapnie zu einem vasokonstriktorischen Effekt der cerebralen Gefäße kommt, der eine cerebrale Hypoxie verursacht bzw. eine schon bestehende verstärkt, in deren Gefolge als Ausdruck der gesteigerten anaeroben Glykolyse vermehrt Lactat gebildet und in den Liquor abgegeben wird. (Dieser Hypothese widersprechen allerdings jedoch die Befunde von KAZEMI (1969), der auch bei Hypokapnie und respiratorischer Alkalose in Folge mehrstündiger Hyperventilation keine Minderung der cerebralen Sauerstoffspannung fand.)
Für klinische Belange ist wichtig, daß das Ausmaß der Veränderungen des pH, des pCO_2, der HCO_3^- -Konzentration und der Lactat-Konzentration deutliche Hinweise auf die Schwere der Hirnsubstanzschädigung beim cerebralen Insult sowie auf die Prognose geben können (SCHNABERTH,1971). Aber auch die technisch einfach durchzuführende Lactatbestimmung allein reicht schon aus, Ausmaß und Dauer eines Sauerstoffdefizits sowie die Ausdehnung des geschädigten Gewebsareals abzuschätzen (PRYCE et al.,1970). Allerdings hängt die Liquor-Lactatkonzentration nach einem Ereignis einer akuten cerebralen Durchblutungsstörung nicht allein von den unmittelbar auf das Insultgeschehen zurückzuführenden Stoffwechselveränderungen ab, sondern auch vom Zeitpunkt der Liquorentnahme nach dem Ereignis. Erst nach einer zeitlichen Latenz von mindestens 6 Stunden nach einer akuten cerebrovaskulären Störung kann mit einem deutlichen Ansteigen des Lactatspiegels im Liquor gerechnet werden (PRYCE et al.,1970). PRYCE et al. fanden bei 89 Patienten mit akuten cerebrovaskulären Störungen, die länger als eine Woche andauerten und deren Lumbalpunktion innerhalb von 6 bis 48 Stunden nach dem Eintreten des Ereignisses durchgeführt wurde, bei 94% eine Zunahme der

Lactatkonzentration. Von 47 Patienten, deren Lumbalpunktion außerhalb dieses Zeitraums durchgeführt wurde, zeigten nur 17% einen erhöhten Lactatspiegel. Deutliche Hinweise auf die Bedeutung des Ausmaßes der cerebralen Schädigung zeigt der Befund, daß von 24 Patienten mit nur leichtergradigen Störungen und einer vollständigen Restitutio innerhalb einer Woche (PRIND) lediglich 38% eine erhöhte Liquor-Lactatkonzentration aufwiesen. Schwere Schädel-Hirntraumen führen zu ähnlichen Veränderungen des cerebralen Säure-Basen- und Lactat-Haushalts wie akute cerebrovaskuläre Störungen. Zentraler Punkt in der Pathogenese dieser Veränderungen ist auch hier eine in unmittelbarer Folge der durch ein schweres cerebrales Trauma erlittenen Nervenzellschädigung und in Folge des Hirnödems entstandene zunächst umschrieben lokalisierte und später durch das Hirnödem bedingt mehr oder weniger raumgreifende cerebrale Minderperfusion mit allen bereits beschriebenen Konsequenzen hinsichtlich cerebraler Gewebshypoxie und Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts und des Lactat-Haushalts. Auch in diesen Fällen lassen sich aus dem Schweregrad der Veränderungen des Säure-Basen- und Lactat-Haushalts recht genaue Schlüsse auf das Ausmaß und die Schwere der cerebralen Schädigung und auf die Prognose ziehen (SCHLAG,1973; SEITZ,1976).

Es führt nicht nur eine akute und umschriebene cerebrale Durchblutungsminderung, wie man sie beim cerebralen ischämischen Insult findet, zu einer Konzentrationserhöhung des Liquor-Lactatgehalts, sondern auch eine chronische diffuse cerebrale Minderperfusion bei arteriosklerotischer Hirnerkrankung läßt eine Akzentuierung anaerober energieliefernder Stoffwechselprozesse im ZNS erkennen. Im Unterschied zu akuten hypoxischen Ereignissen bewegt sich der Lactatspiegel im Liquor in diesen Fällen allerdings weit unterhalb der Größenordnung, wie man sie beim akuten ischämischen Insultgeschehen findet. Nichtsdestoweniger läßt sich aber auch in diesen Fällen durchweg eine signifikant erhöhte Liquor-Lactatkonzentration nachweisen, wie RUSCAK et al. (1971) in einer Untersuchung an 12 Patienten mit Zerebralsklerose

und an 42 Patienten mit arteriosklerotischer Demenz fand. Als Hinweis auf die Herkunft des Lactat aus dem Hirnstoffwechsel und als Hinweis darauf, daß es sich nicht um ein sekundäres Übertreten aus dem systemischen Kreislauf handelte, lag auch der Quotient aus Liquor-Lactatkonzentration und Blut-Lactatkonzentration signifikant über dem einer Arteriosklerose-freien Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu waren weder der Lactatgehalt des Liquors noch der Liquor/Blut-Quotient in 16 Vergleichsfällen mit primären hirnatrophischen Prozessen erhöht, was als wesentlicher Hinweis auf die unterschiedliche Pathogenese dieser cerebralen atrophisierenden Erkrankungen anzusehen ist. Auch RUSCAK und Mitarbeiter kamen zu der Überzeugung, daß die Liquor-Lactaterhöhung bei arteriosklerotischer Hirnerkrankung Folge einer mit dem Gefäßprozeß zusammenhängenden Zirkulationsstörung und der daraus resultierenden Herabsetzung der Sauerstoffversorgung des Hirngewebes ist. Neben diesem Pathomechanismus diskutierten die Autoren aber auch noch die Möglichkeit, daß im Verlauf der gliösen Defektdeckung arteriosklerotischer Gewebsschäden durch die Eigentümlichkeit der Astroglia, einen wesentlichen Teil ihres Energiebedarfs durch anaerob-glykolytische Prozesse zu decken, ein zusätzlicher Umstand, der für eine Lactaterhöhung im Liquor in Frage kommt, existiert und zu der ohnehin bestehenden hypoxisch bedingten Lactaterhöhung im ZNS und im Liquor cerebrospinalis beiträgt.
Eine pathologische Erhöhung der Lactatkonzentration im Liquor wird neben den gefäßabhängigen Erkrankungen des ZNS noch bei einer Reihe weiterer zentralnervöser aber auch extracerebraler Erkrankungen angetroffen, die differentialdiagnostisch Berücksichtigung finden müssen. So fanden PRYCE et al. (1970) bei 24 Anfallskranken unter 60 Jahren in 25% der Fälle eine pathologische Liquor-Lactaterhöhung, in einer Gruppe von 11 Anfallskranken, die älter als 60 Jahre waren, konnte bei 6 (55%) ein erhöhter Liquor-Lactatspiegel nachgewiesen werden; diese Altersabhängigkeit weist nach Meinung der Autoren auf eine enge Beziehung zwischen der Zunahme der Häufigkeit cerebraler Gefäß-

prozesse in höherem Alter und einer damit verbundenen Erstmanifestation eines Anfallsleidens hin. Auch bei 6 von 13 Fällen mit einer Encephalomyelitis disseminata (46%) konnten PRYCE und Mitarbeiter eine erhöhte Liquor-Lactatkonzentration feststellen; eine Erklärung für diesen Befund konnten die Autoren jedoch nicht geben. Ein manifester Diabetes mellitus scheint annähernd regelhaft korreliert mit einer pathologischen Erhöhung der Lactatkonzentration im Liquor - PRYCE und Mitarbeiter fanden ausnahmslos bei jedem der insgesamt 15 untersuchten Diabetiker eine pathologische Lactaterhöhung im Liquor. Als ursächlich wird man wohl in diesen Fällen zuallererst die komplexe Kohlehydratstoffwechselstörung selbst und nicht eine durch eine sekundäre diabetische cerebrale Angiopathie hervorgerufene zentralnervöse Gewebshypoxie anschuldigen müssen.
Weitere Erkrankungen, die neben einer Veränderung des Säure-Basen-Haushalts des Liquors eine Liquor-Lactaterhöhung aufweisen, sind Hirnmassenblutungen und Hirntumoren (hier dürfte - ähnlich wie bei schweren Schädel-Hirntraumen - unter anderem die begleitende Ödementwicklung über eine sekundäre cerebrale Perfusionsstörung zu der vermehrten Lactatproduktion beitragen), das Delirium tremens, die Migräne (SCHNABERTH,1971), Schlafmittel- und Alkoholintoxikationen und entzündliche Hirnerkrankungen, hierbei insbesondere bakterielle Meningitiden, aber auch Pilz-, Virus- und tuberkulöse Meningitiden (PROCKOP,1968; KÖNIGSHAUSEN et al.,1978). Für eine Erhöhung des Liquor-Lactatgehalts verantwortliche extracerebrale Erkrankungen sind Stoffwechselkomata, hier besonders das Leberkoma und die Hyperthyreose (KÖNIGSHAUSEN et al.,1978).
Grundsätzlich führt jede stärkere Pleocytose zu einer nicht-Hypoxie-bedingten Lactaterhöhung im Liquor (PRYCE et al.,1970); dies erklärt auch, warum es bei infektiösen ZNS-Prozessen zu einer Liquor-Lactaterhöhung kommt: hier muß man gerade bei den mit stärksten Pleocytosen einhergehenden bakteriellen Meningitiden mit einer ausgeprägten Lactaterhöhung rechnen, die überwiegend auf die anaerobe Glykolyse der Entzündungszellen,

daneben aber auch auf den anaeroben Stoffwechsel der Erreger zurückzuführen ist.
Autochthon hämorrhagischer Liquor, wie man ihn unter anderem bei Subarachnoidealblutungen antrifft, geht ebenfalls regelhaft mit einer signifikant pathologischen Liquor-Lactaterhöhung einher (FROMAN u. CRAMPTON-SMITH,1967). Die Bildung des Lactat erfolgt auch hierbei durch die anaerobe Glykolyse der pathologisch vermehrten Zellen, in diesem Falle der Erythrocyten.

2. Fragestellung

2.1 Einzelziele der Untersuchungen

Es ist das Anliegen dieser Arbeit, zu Aussagen über Veränderungen des Liquor cerebrospinalis bei computertomographisch nachweisbaren Hirnatrophien zu kommen. Bei der Interpretation der in dieser Arbeit beschriebenen Liquorbefunde soll ein Schwerpunkt gelegt werden auf eine "kausalgenetische Betrachtungsweise" (KAFKA), wobei moderne Erkenntnisse über Physiologie und Pathophysiologie des Liquor cerebrospinalis sowie seiner anatomischen und topischen Beziehungen zu den Strukturen des zentralnervösen Organs und seiner Gewebe berücksichtigt werden sollen. Insbesondere soll der Versuch gemacht werden, zu einer Beantwortung der Frage zu gelangen, ob sich auch bei ausschließlicher Untersuchung lumbalen Liquors in Verbindung mit den heute üblicherweise angewandten Untersuchungsmethoden, insbesondere der Celluloseacetatfolienelektrophorese, beim Vorliegen eines Hydrocephalus ex vacuo ein vorherrschender Liquorkonstellationstyp, der unabhängig von der zur Hirnatrophie führenden Ätiologie ist, nachweisen läßt, wie ihn eine Reihe von Autoren in früheren Untersuchungen, allerdings unter Zuhilfenahme einer anderen Methode (Untersuchung cranialer Liquorportionen, Anwendung der Papierelektrophorese), gefunden hatten (siehe Kap.1.2.2 dieser Arbeit) oder ob sogar darüberhinaus ein "hirnatrophietypisches Liquorsyndrom" existiert. In engem Zusammenhang damit sollen durch eine voneinander getrennte Betrachtung der einzelnen nach ihrer für die Hirnatrophie verantwortlichen Ätiologie gebildeten Untergruppen Liquorbefunde abgegrenzt werden, die auf die verursachende Grundkrankheit allein und nicht auf den Hydrocephalus zurückzuführen sind. Des weiteren soll der Frage nach einer Abhängigkeit der Liquorveränderungen von einer Progredienz sowie von der Lokalisation der Hirnatrophie und ihrem Schweregrad nachgegangen werden. Ein weiterer Problemkreis, der behandelt werden soll, knüpft an Befunde verschiedener Autoren an,

die bei Untersuchungen primärer Hirnabbauprozesse sowohl in Tierversuchen als auch beim Menschen Hinweise auf Zusammenhänge mit autoimmunologischen Vorgängen gewinnen konnten (siehe auch Kap.1.1.7.1). In dieser Arbeit soll in diesem Zusammenhang der Versuch gemacht werden, vor dem Hintergrund der Hypothese einer Mitwirkung autoimmunologischer Vorgänge bei der Entwicklung von Hirnabbauprozessen sowohl primärer aber auch sekundärer Genese nach Zeichen eines im Liquor nachweisbaren Autoimmungeschehens bei Hirnatrophien zu suchen, die diese Hypothese stützen könnten.
Darüber hinaus soll versucht werden, über eine Konzentrationsmessung von Lactat in Liquor und Serum Einblick in eine eventuell vorliegende Störung des Kohlehydrat- und Energiestoffwechsels des ZNS zu gewinnen; hier interessieren in erster Linie die vaskulär bedingten Hirnatrophien, insbesondere im Hinblick auf eine Abgrenzung gegenüber nicht vaskulär bedingten Formen.
Über die alleinige Untersuchung der Liquorbefunde hinausgehend soll in einem nächsten Abschnitt der Einfluß des Alters der Patienten auf den Schweregrad der Hirnatrophie in den vorliegenden Fällen untersucht und abgeschätzt werden.
Zuletzt soll die Frage eines eventuellen Zusammenhangs zwischen dem Schweregrad der Hirnatrophie und dem psychopathologischen Befund bei den einzelnen Fällen einerseits sowie dem EEG-Befund andererseits und darüber hinaus die Frage eines Zusammenhangs zwischen dem EEG-Befund und der Progredienz der Hirnatrophie unter Berücksichtigung des Liquorbefunds untersucht werden.

2.2 Voraussetzungen zum Verständnis einer kausalgenetischen Interpretationsweise von Liquorbefunden

Zum besseren Verständnis der in dieser Arbeit angewandten kausalgenetischen Interpretationsweise der Liquorbefunde seien einige Voraussetzungen zur Physiologie und Pathophysiologie des Liquors sowie zu seinem anatomischen Bezug zu den angrenzenden ihn umgebenden stoffaustauschenden Strukturen vorangestellt.

2.2.1 Bildung, Zirkulation und Resorption des Liquor cerebrospinalis

Die Bildung des Liquor cerebrospinalis erfolgt nicht allein in den Plexus chorioidei der Hirnventrikel. Messungen der Liquorproduktion nach Entfernung verschiedener Anteile der Plexus chorioidei ergaben einen Anteil der Plexus an der Liquor-Gesamtproduktion, der zwischen 55% und 65% lag (COXON,1969). Andere Untersuchungen zeigten sogar lediglich einen Anteil der Plexus - allerdings hierbei nur der Seitenventrikel - an der Liquorbildung von 26% (MILHORAT, zitiert bei GARDNER,1972). Die Bildungsstätten der übrigen Liquoranteile sind nicht genau zu lokalisieren; sie werden zum Teil im ventrikelauskleidenden Ependym vermutet (JACOBI u. MAGNUS, zitiert bei COXON,1969). Nach seiner Bildung unterliegt der Liquor einem Turnover, d.h. einem kontinuierlichen Strom durch die liquorführenden Räume des ZNS. Der Hauptstrom erfolgt nach dem Austritt durch die beiden Foraminae laterales Luschkae und das mediane Foramen Magendii, d.h. nach dem Verlassen der inneren Liquorräume und nach dem Übertritt in den cerebralen Subarachnoidealraum, durch diesen in Richtung auf die Pacchionischen Granulationen, wo sein überwiegender Anteil zur Resorption kommt. Die Pacchionischen Granulationen verhalten sich dabei wie druckabhängige Ventile, d.h. die Abstrommenge des Liquors in das venöse System ist proportional zum Druck, der in den liquorführenden Subarachnoidealräumen herrscht, und die Richtung des Stroms erfolgt gemäß dem Ventilcharakter der Pacchionischen Granulationen ausschließlich aus den Subarachnoidealräumen in den Sinus sagittalis superior (BROCK,1980). Der spinale Subarachnoidealraum liegt im Nebenschluß zum Hauptstrom des Liquors. Hier konnten bei an Tieren durchgeführten Durchströmungsversuchen mit Farbstofflösungen in den spinalen Wurzeltaschen ebenfalls resorbierende Strukturen dargestellt werden, wobei es sich um schon makroskopisch sichtbare spinale arachnoideale Granulationen - analog zu den cranialen Granulationen - sowie um erst mikroskopisch erkennbare Villi handelt, die Beziehungen zum

Subarachnoidealraum und zum venösen System aufweisen (GOMEZ et al.,1974). Trotz seiner Lage im Nebenschluß reichen auch im spinalen Subarachnoidealraum die Austausch- und Resorptionsvorgänge durchaus aus, um im Hinblick auf die Zusammensetzung und relative Verteilung der einzelnen Liquorproteinbestandteile, die von erheblicher diagnostischer Relevanz ist, einen Vergleich mit dem cisternalen Liquor, also dem des Hauptstroms zu ermöglichen (FELGENHAUER et al.,1976).
Während des Liquorturnover erfolgen entlang der Grenz- und Trennungszonen zwischen den liquorführenden Räumen des ZNS, dem interzellulären Spaltensystem des Hirnparenchyms und seinen intravaskulären Räumen intensive Austauschvorgänge des Liquors und der Liquorproteine mit dem Blut. Diese Grenzstrukturen finden ihre Beschreibung im Begriff der Blut-Liquor- bzw. der Blut-Hirn-Schranke; sie sind elektronenmikroskopisch in den tight junctions, den proteindichten Zellmembranverbindungen zwischen den kinozilienarmen Ependymzellen der Plexus chorioidei sowie den tight junctions der Endothelzellen der außerhalb der Plexus im ZNS-Gewebe gelegenen Capillaren zu lokalisieren. An den tight junctions dieser capillären Endothelien stoßen die Kompartimente des intravasalen Raumes und des Blutes mit seinem Proteingehalt von durchschnittlich 7000 mg/dl und die Flüssigkeit des interzellulären Spaltensystems des Hirnparenchyms aufeinander. Diese Interzellulärflüssigkeit ist keineswegs allein auf das interzelluläre Spaltensystem des ZNS beschränkt, sondern kommuniziert mit dem Ventrikel- und Subarachnoidealliquor. Es besteht somit ein Flüssigkeitskontinuum von den Ventrikelräumen über die Interzellularräume des Hirngewebes bis hin zu den Subarachnoidealräumen, womit neben dem Abstrom des Liquors aus den inneren liquorführenden Räumen über den bereits beschriebenen Weg eine Flüssigkeitsverschiebung - in allerdings sehr viel geringerem Umfang - auch über die interzellulären Spalträume des Hirngewebes selbst möglich ist (LEONHARDT u. KRISCH,1980). Der Grund für diese Kommunikation ist in den interzellulären Verbindungen zwischen den Kinozilien tragenden Ependymzellen,

die die morphologische Grenze des Hirnparenchyms zu den Ventrikel- und Subarachnoidealräumen bilden, zu suchen, die - anders als die kinozilienarmen Ependymzellen der Plexus chorioidei - durch gap junctions miteinander verbunden sind; diese ermöglichen neben einem Wasser- und Ionenaustausch auch einen Proteinaustausch, allerdings in Abhängigkeit von der Größe der Proteine, was elektronenmikroskopisch am Übertritt von Meerrettich-Peroxidase, einem sozusagen elektronenmikroskopischen Indikatorprotein, vom Liquorraum in die interzellulären Spalträume der Hirnzellen nachzuweisen ist (GARDNER,1972; LEONHARDT u. KRISCH, 1980). Im Bereich der Plexus chorioidei ist den beiden bereits beschriebenen Kompartimenten der intravasalen und der liquorführenden Räume noch ein weiteres drittes Kompartiment zwischengefügt, dessen interstitielle Flüssigkeit über einen reduzierten Proteingehalt von ca. 1800 mg/dl verfügt. Vom Ventrikellumen ist es getrennt durch die ependymalen tight junctions der kinozilienarmen Ependymzellen, vom intravasalen Raum der versorgenden Capillaren durch fenestrierte mit gap junctions versehene Endothelzellen.

Die Zusammensetzung des Liquors ist hinsichtlich seiner Proteinkomponenten eine Resultante verschiedener Faktoren, die bei seiner Bildung, während seines Turnover und beim Kontakt mit dem Hirnschrankensystem und den hierbei stattfindenden Austauschvorgängen wirksam werden. Hinsichtlich der Bildung des Liquors könnte ein Vergleich mit dem Ultrafiltrat der Nieren gerade im Hinblick auf eine fast gleiche Höhe des Proteingehalts leicht eine gleich Entstehungsweise vermuten lassen, doch weist eine unterschiedliche Konzentration gelöster Anteile auf eine andersartige Bildungsweise des Liquors hin. Der rein passiven druckabhängigen Filtration des glomerulären Filtrats steht in der Bildung des Liquors eine modifizierte Entstehungsweise gegenpber, bei der nicht nur Filtration und Diffusion, sondern auch an zelluläre Aktivität gebundene Transportprozesse eine große Rolle spielen. Andererseits schließt das Fehlen von dem Plasma völlig fremden und bei der Produktion des Liquors regelhaft neu synthetisierten Substanzen einen Vergleich mit glandulärer Sekretion jedoch aus (GARDNER,1972).

2.2.2 Stoffaustauschvorgänge zwischen Liquor- und Blutkompartiment am Blut-Liquor- bzw. Blut-Hirnschrankensystem

Modifizierung und Änderung von Konzentration und Zusammensetzung der Liquorproteine nach der Bildung des Liquor cerebrospinalis erfolgen beim Durchströmen der liquorführenden Räume an den Strukturen der Blut-Liquor-Schranke der subependymalen und meningealen Gefäße sowie den Strukturen der Blut-Hirn-Schranke im Bereich der im Hirngewebe lokalisierten Capillaren. An diesen großflächigen Zonen intensiven Kontaktes des Liquors mit den biologischen Membranen des Hirnschrankensystems des ZNS finden die Stoffaustauschvorgänge des Liquors mit dem Blut statt. Dabei tritt, bedingt durch den hohen Eiweiß-Konzentrationsgradienten zwischen Serum und Liquor, ständig eine gewisse Menge an Protein vom Blut-Kompartiment in das Liquor-Kompartiment über. Die biologischen Strukturen des Hirnschrankensystems gestatten es dabei grundsätzlich allen Serumproteinen, in Abhängigkeit von verschiedenen Einflußgrößen durch Diffusion aus dem Blut-Kompartiment in das Liquor-Kompartiment des ZNS überzutreten (FELGENHAUER et al., 1976). Die Übertrittsrate und damit die Liquorkonzentration gerade der großmolekularen Proteine ist jedoch physiologischerweise derart gering, daß es sehr sensibler Labormethoden bedarf, um ihr Auftreten im Liquor nachzuweisen.
Als Beispiel für solch ein großmolekulares Serumprotein soll das alpha-2-Makroglobulin angeführt werden, dessen hydrodynamischer Radius (d.h. der effektive Radius des Moleküls einschließlich seiner Hülle aus H_2O-Dipolen) 9,35 nm beträgt und dessen Liquorkonzentration nur etwa ein Tausendstel der Serumkonzentration beträgt. Im Vergleich dazu findet ein freier Wasseraustausch statt bei einem hydrodynamischen Radius von H_2O von 0,2 nm. Zwischen diesen beiden Extremen sind Albumin (hydrodynamischer Radius: 3,58 nm, Liquorkonzentration im Verhältnis zu der im Serum: 1:200) sowie IgG angesiedelt (hydrodynamischer Radius: 5,5 nm bei einem Konzentrationsverhältnis von 1:500). Das scheinbare Fehlen eines großmolekularen Proteins im Liquor eines Gesunden unter den im Routine-Labor üblichen Untersuchungsbedingungen ist also lediglich darauf zurückzuführen, daß seine

Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze der angewandten Methoden liegt. Das Schrankensystem erfüllt also eine echte Barrierefunktion für keine Substanz des Serums, sondern ist lediglich ein Ort selektiver größenabhängiger Diffusion von Serumproteinen in das proteinarme Liquor-Kompartiment - und theoretisch in sehr viel geringerem Ausmaß natürlich genauso vom Liquor-Kompartiment zum Serum-Kompartiment - und übt damit vor allem eine Molekularsiebfunktion aus (FELGENHAUER et al., 1976).

2.2.3 Liquorbefunde bei Hirnschrankenfunktionsstörungen

Die für jedes der Serumproteine unterschiedlich hohe Übertrittsrate aus dem Serum in den Liquor durch die Grenzflächen des Hirnschrankensystems und ihre dadurch unterschiedlich hohe Liquorkonzentration hängt grundsätzlich bei allen Proteinen, deren Herkunftsort allein das Serum ist, vom hydrodynamischen Radius des einzelnen Proteins, d.h. seinem effektiv wirksamen Radius in hydratisierter Form, von der Serumkonzentration des Proteins, vom Permeabilitätszustand des Hirnschrankensystems und vom Liquorturnover ab.
Die folgende Formel beschreibt diese Zusammenhänge in unmittelbar anschaulicher Weise:

$$\frac{c_{(Serum)}}{c_{(Liquor)}} = \frac{T}{P} + 1 = Q \quad ^{1)}$$

c = Konzentration eines bestimmten Proteins im Serum bzw. Liquor

T = Liquorturnover

P = Permeabilitätszustand des Hirnschrankensystems

(modifiziert nach FELGENHAUER et al.,1976)

1) Da in diese Formel nur das Verhältnis von Serum- zu Liquorkonzentration eines einzelnen Proteins eingeht, entfällt die Notwendigkeit einer Berücksichtigung des entsprechenden hydrodynamischen Proteinradius

Aus der Formel geht hervor, daß einem konstanten Serumspiegel eines Serumproteins unter konstanten Bedingungen für den Liquorturnover und den Permeabilitätszustand des Hirnschrankensystems, d.h. unter steady-state-Bedingungen ein konstanter Liquorspiegel des Proteins entspricht. Pathologische Prozesse, die einhergehen mit Veränderungen des steady-state, d.h. Änderungen des Permeabilitätszustands des Hirnschrankensystems und/oder des Liquorturnover führen zu einer Verschiebung des Quotienten "Q". Kommt es z.B. zu einer pathologischen Permeabilitätserhöhung des Hirnschrankensystems, wie es im Rahmen eines transudativen Liquorsyndroms der Fall ist, nimmt die Konzentration eines beliebigen Serumproteins im Liquor zu und Q sinkt entsprechend auf pathologische Werte ab. Ebenso verhält sich der Quotient bei mechanischen Beeinträchtigungen des Liquorturnover, wie man sie z.B. bei raumfordernden intraspinalen Prozessen findet: mit abnehmendem Turnover steigt die Verweildauer des Liquors in den liquorführenden Räumen an, und entsprechend führt die zeitabhängige Diffusion der Serumproteine in den Liquor hinein zu einer Zunahme des Liquorproteingehalts. Unter der Voraussetzung, daß sich aus klinischen Überlegungen eine wesentliche Beeinträchtigung des Liquorturnover ausschließen läßt, stellt der Quotient Q einen hervorragenden Parameter zur Charakterisierung des aktuellen Permeabilitätszustands des Hirnschrankensystems dar.
Als Referenzprotein eignet sich zu diesem Zweck am besten das Albumin, denn es erfüllt alle Voraussetzungen, die an ein solches Referenzprotein gestellt werden müssen: es wird nur außerhalb des ZNS gebildet und gelangt ausschließlich durch Diffusion in den Liquor (FRICK u. SCHEID-SEYDEL,1958), es findet keine autochthone, d.h. in den zentralnervösen Räumen lokalisierte Synthese des Proteins statt, seine Serumkonzentration ist konstant, seine Liquorkonzentration ist auf Grund einer mittleren Proteingröße und auf Grund einer hohen Serumkonzentration für eine exakte quantitative Routine-Laborbestimmung ausreichend hoch, es ist in seiner Molekülkonformation stabil, und es findet

keine aktive Sekretion in den Liquor sowie keine aktive Wiederaufnahme aus dem Liquor in das Serum statt (FELGENHAUER et al., 1976). Der Wert für diesen speziellen Albumin-Quotienten $Q_{Albumin}$ liegt physiologischerweise über 130. Werte zwischen 130 und 70 kennzeichnen eine leichte Hirnschrankenstörung, zwischen 70 und 30 besteht eine mäßige, zwischen 30 und 10 eine schwere Störung der Hirnschrankenfunktion; bei einem Wert unter 10 kann man von einem Zusammenbruch der Hirnschrankenfunktion ausgehen (SCHLIEP u. FELGENHAUER,1978). $Q_{Albumin}$ ist bei manchen Krankheitsfällen ein empfindlicherer Parameter schon für kleinere pathologische Änderungen des Funktionszustands des Hirnschrankensystems als der Gewamteiweißgehalt des Liquors, der bei zunehmender Permeabilität des Hirnschrankensystems und/oder reduziertem Liquorturnover global ein zunehmendes Übertreten aller Serumproteine in den Liquor anzeigt (SCHLIEP u. FELGENHAUER,1978).

Lassen sich im Liquor mit den üblichen labordiagnostischen Untersuchungsmethoden großmolekulare Serumproteine, wie z.B. beta-Lipoprotein oder alpha-2-Makroglobulin oder auch, bei Ausschluß einer autochthonen, hirnlokalen Bildung, IgM nachweisen, so kann immer ein pathologisch erniedrigter Wert für den Albumin-Quotienten sowie ein pathologisch erhöhter Gesamteiweißgehalt erwartet werden - ein Nachweis dieser Serumproteine im Liquor ist immer als Ausdruck einer gröberen Hirnschrankenfunktionsstörung zu werten (DELANK,1969).

Zusammengefaßt ist unter Berücksichtigung aller hier beschriebenen Liquorparameter eine recht genaue Abstufung des Schweregrades einer Permeabilitätsstörung des Bluthirnschrankensystems möglich. Bei einer leichten Störung kann zunächst ein Absinken von $Q_{Albumin}$ erwartet werden, evtl. schon begleitet von einem geringen Ansteigen des Gesamteiweißgehalts des Liquors über die obere Normgrenze hinaus. Nimmt die Permeabilitätserhöhung zu, kommt es neben einem weiteren Absinken des Albumin-Quotienten und einem weiteren Ansteigen des Gesamteiweißgehalts des Liquors zu einer Konzentrationszunahme großmolekularer

Serumproteine im Liquor, so daß beta-Lipoprotein sowie bei noch stärkerer Schrankenstörung auch alpha-2-Makroglobulin und IgM nachweisbar werden.

2.2.3.1 Die Liquorelektrophorese im Rahmen gestörter Permeabilitätsverhältnisse an der Bluthirnschranke

Neben den soeben beschriebenen Liquorbefunden, die eine Permeabilitätszunahme des Hirnschrankensystems kennzeichnen (Absinken des Albumin-Quotienten unter einen Wert von 130, pathologische Liquor-Gesamteiweißvermehrung auf Werte oberhalb von etwa 48 mg% als Ausdruck eines gleichmäßigen vermehrten Übertritts aller Serumproteine in den Liquor, laborchemischer Nachweis großmolekularer Serumproteine im Liquor) gebührt dem Verhalten der Liquorelektrophorese bei Störungen des Permeabilitätszustands des Hirnschrankensystems, d.h. beim Auftreten eines transsudativen Liquorsyndroms, besondere Aufmerksamkeit. Wie bereits in einem früheren Kapitel angedeutet, unterscheidet sich das Liquorelektrophoresebild in charakteristischer Weise von dem des Serums. Als hervorstechendstes Merkmal der Liquorelektrophorese gegenüber der Serumelektrophorese imponiert das Auftreten zweier der Serumelektrophorese fremder Banden, der V-Fraktion und der tau-Fraktion. Die Hauptkomponente der tau-Fraktion der Liquorelektrophorese, das neuraminsäureärmere liquoreigene Transferrin, wurde bereits erwähnt. Das kleinmolekulare Präalbumin als Bestandteil der V-Fraktion ist auch im Serum enthalten, hier sogar in absolut höherer Konzentration als im Liquor, sein relativer Anteil im Verhältnis zu den anderen Serumproteinen ist jedoch ausgesprochen niedrig: er liegt etwa bei 0,2 - 0,3% und damit unter der Nachweisgrenze der angewandten Bestimmungsmethode, der Serumelektrophorese. Der hohe Anteil der V-Fraktion ist wie das Auftreten der tau-Fraktion im Liquor nicht allein mit einer einfachen Plasmadialyse zu erklären. Der relative Anteil der V-Fraktion an den Proteinen des Ventrikelliquors beträgt bis zu 30% (WEISNER,1980);

die absolute Konzentration des Präalbumins ist in allen liquorführenden Räumen annähernd gleich, sein relativer Anteil am Gesamteiweißgehalt des Liquors sinkt jedoch beim Turnover des Liquors durch die liquorführenden Räume wegen der Transsudation weiterer Serumproteine in den Liquorraum und die damit einhergehende Gesamteiweißzunahme ab. Wahrscheinlich liegt eine "eigene Regulation der V-Fraktionskonzentration im Liquor vor, die unabhängig von der Menge des Präalbumins im Serum ist" (ALY, zitiert bei BOOIJ,1958). Nach Meinung von BOOIJ (1958) könnte die V-Fraktion aus dem Hirn selbst stammen - durch den Vergleich der Liquorelektrophorese mit der Elektrophorese von Hirngewebe wies der Autor nach, daß die V-Fraktion Bestandteil bestimmter Teile des Hirns ist, und er hält es für plausibel, daß die Liquor-V-Fraktion aus dem Hirngewebe selbst abstammt, da sie in höchster Konzentration gerade an den Stellen engsten Kontakts mit dem Hirngewebe gefunden wird. LATERRE (1975) vermutet für die Bildung der V-Fraktion eine aktive Sekretion von Präalbumin durch die Plexus chorioidei in den Ventrikelliquor. Stellt man die Ergebnisse der Liquorelektrophorese und der Serumelektrophorese gesunder Normalpersonen nebeneinander, so werden die grundsätzlichen Unterschiede beider Elektrophoreseeiweißbilder unmittelbar deutlich:

	Liquor-elektrophorese	Serum-elektrophorese
V-Fraktion	6,01±2,42	
Albumin-Fraktion	61,06±6,50	61,57±4,18
alpha-1-Globulin	4,67±1,12	3,83±0,92
alpha-2-Globulin	3,94±1,04	7,23±2,06
beta-Glob.-Fraktion	8,82±2,20	11,70±2,42
tau-Glob.-Fraktion	6,58±2,36	
gamma-Globulin	8,43±2,24	15,66±4,04

Tabelle 2: Vergleich von Liquor- und Serumelektrophorese

In der Serumelektrophorese sind eine V- und eine tau-Fraktion nicht nachweisbar. Der relative Anteil der Albumin-Fraktion ist in beiden Elektrophoresen fast gleich hoch. Ebenso zeigen die alpha-1-Globulinfraktionen in beiden Elektrophoresen keinen wesentlichen Unterschied. Die alpha-2-Globulinfraktion ist in der Liquorelektrophorese gegenüber der Serumelektrophorese vermindert. Wichtig ist der im Vergleich zur Serumelektrophorese hohe Gipfel der sog. "Mittelgruppenglobuline", d.h. der beta- und tau-Globulinfraktion der Liquorelektrophorese; die gamma-Globuline zeigen in der Liquorelektrophorese demgegenüber einen deutlich niedrigeren Anteil am Gesamteiweißgehalt als die gamma-Globuline in der Serumelektrophorese.[1)]
Im Rahmen einer transsudativen Störung mit der Folge eines vermehrten Eiweißübertritts aus dem Serum durch das Hirnschrankensystem kommt es in Abhängigkeit von der Ausprägung der Störung, jedoch erst bei Permeabilitätsstörungen schwereren Grades, zu einem zunehmenden Verlust der "liquortypischen Konturen" des Liquorpherogramms (DELANK,1972) und zu seiner Angleichung an das typische Proteinverteilungsmuster des Serumpherogramms - das Liquorpherogramm wird zum sog. Mischpherogramm, d.h. der relative Anteil der V- und tau-Fraktion an der Liquorelektrophorese nimmt ab und der der gamma-Globulinfraktion nimmt zu.

2.2.4 Liquorbefunde bei Liquordysproteinosen als Begleitphänomen gestörter Bluteiweißverhältnisse

Liegen pathologische Veränderungen des Serumelektrophoresebildes vor, wie sie z.B. im Rahmen einer Hepato- oder Nephropathie auftreten, so können diese sich bei intakter Blut-Liquorschranke, insbesondere aber bei einer transsudativen Störung dem Liquorelektrophoresebild mitteilen; so wird diese Form einer Liquordysproteinose "eine Begleitdysproteinose der primären Dysproteinämie" (DELANK, 1972).

1) Die Ergebnisse der in der umseitigen Tabelle dargestellten Ergebnisse der Liquor- und Serumelektrophorese entstammen dem eigenen Patientengut. Es handelt sich um 66 organneurologisch und internistisch unauffällige Patienten.
Die Höhe des Liquor-Gesamteiweißes beträgt 31,21 $\pm$ 16,94 mg%, die Höhe des Serum-Gewamteiweißes beträgt 7,08 $\pm$ 1,12 mg%.

2.2.5 Liquorbefunde bei autochthoner, "hirneigener" Bildung von Immunglobulinen

Wie bereits erwähnt, gelangen nicht alle Proteine des Liquors nur durch einfache Diffusionsprozesse entlang der Konzentrationsgradienten zwischen Serum und Liquor aus dem Serumkompartiment über die Membranen des Hirnschrankensystems in das Liquorkompartiment. Schon unter physiologischen Bedingungen entstammt nur ein Teil des Liquor-Transferrins dem Serum, der andere entsteht im Bereich der Liquorräume selbst (vgl. Kap 1.2 sowie FRICK u. SCHEID-SEYDEL,1963). Ebenso scheint zumindest auch ein Teil des Liquor-Präalbumins physiologischerweise aus dem zentralnervösen Gewebe selbst zu stammen (vgl. Kap. 2.2.3.1). Darüber hinaus können weitere Liquorproteine unter pathologischen Bedingungen eine autochthone, d.h. "cerebrogene, hirnlokale" Bildung aufweisen. Für die gamma-Globuline wurde dies schon früh vermutet (vgl. DELANK,1956). FRICK u. SCHEID-SEYDEL (1958b) konnten in ihren Untersuchungen an radioaktiv mit ^{131}J-markiertem gamma-Globulin bei entzündlichen Krankheitsprozessen des ZNS eine liquorraumeigene gamma-Globulinproduktion nachweisen, die bis zu 90% des Liquor-gamma-Globulins ausmachte. Eine Differenzierung zwischen dem aus dem Serum übergetretenen gamma-Globulin und den einzelnen aus dem Serum übergetretenen im Liquor vorkommenden Immunglobulinklassen IgG und IgA einerseits und andererseits in den liquorführenden Räumen autochthon gebildetem gamma-Globulin bzw. den Immunglobulinen IgG und IgA ist auf immunologischer Basis nicht möglich.
Eine zwar indirekte, aber durchaus ausreichende anschauliche graphische Methode zur Differenzierung der transsudativ in den Liquor gelangten Immunglobuline von den autochthon gebildeten findet sich bei GANROT u. LAURELL (1974) sowie bei REIBER (1980). Trägt man in einem Koordinatensystem den Quotienten von Serum-Albumin zu Liquor-Albumin verschiedener gesunder "Normalpersonen" gegen den entsprechenden Quotienten für ein bestimmtes Immunglobulin (d.h. IgG, IgA) auf, so entwickelt sich eine Regressionsgerade mit einer sehr engen Korrelation der Werte zueinander.

Aufgrund einer autochthonen Immunglobulinproduktion veränderte Wertepaare fallen in der Graphik deutlich aus dem engen Streubereich der Normalwerte heraus.
Eine rechnerische Methode zur Differenzierung einer autochthonen Immunglobulinproduktion von einer reinen Immunglobulin-Transsudation wurde von DELPECH u. LICHTBLAU (1972) entwickelt. Die Autoren konnten eine signifikante Korrelation zwischen den Quotienten IgG/Albumin (im Liquor) und IgG/Albumin (im Serum) nachweisen. Für die Werte von $\frac{\text{IgG/Albumin (im Liquor)}}{\text{IgG/Albumin (im Serum)}}$ konnte eine Verteilungsfunktion gefunden werden, die einer Gauß'schen Normalverteilung entspricht mit $\bar{x}=0,52$ (=IgG-Index) und $s=0,16$. Der Normbereich liegt demnach für 2s zwischen 0,20 und 0,85; den oberen Grenzwert von 0,85 sehen die Autoren als kritisches Indiz einer autochthonen Bildung von IgG in den liquorführenden Räumen an.

2.2.6 Bedingungsgefüge für eine Liquordysproteinose

Zusammenfassend soll das Bedingungsgefüge für eine pathologische Veränderung der Zusammensetzung der Liquorproteine, d.h. für eine Liquordysproteinose an einem Schaubild noch einmal übersichtlich dargestellt werden:

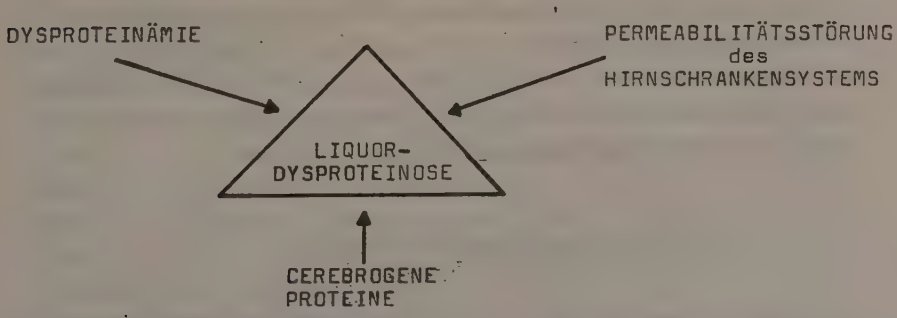


Abb.2: Bedingungsgefüge für eine Liquordysproteinose (nach DELANK,1975)

3. Methodik

3.1 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit gelangten die Daten von 95 Patienten zur Untersuchung. Kriterien zur Aufnahme in die Untersuchungsreihe waren

1.) ein positiver computertomographischer Nachweis eines Hydrocephalus internus und/oder externus ex vacuo sowie
2.) das Fehlen von Begleiterkrankungen, von deren Seite ein Einfluß auf den Untersuchungsbefund des Liquor cerebrospinalis erwartet werden mußte.

Aus diesem Grund mußten schon eingangs 9 Fälle aus der Untersuchung ausgeschlossen werden; dies waren zwei Fälle mit einer Polyneuropathie unklarer Genese, ein Fall einer paraneoplastischen Polyneuropathie, ein Fall mit einem akuten Bandscheibenvorfall, ein Fall mit aktueller Subarachnoidealblutung, ein Fall mit einer Metastasierung in die Schädelbasis, ein Fall von M.Addison, ein Fall einer Polyradikulomyelitis sowie ein Fall mit einem wahrscheinlich primären ätiologisch unklaren destruierenden Wirbelsäulen-Prozeß mit zunehmender Querschnittssymptomatik.

3.2 Vergleichskollektiv organneurologisch gesunder Patienten

Zur Gewinnung der zum Vergleich der Liquorbefunde benötigten Normalwerte wurden die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen von 65 Patienten herangezogen, bei denen eine organpathologische Erkrankung des zentralen Nervensystems auf Grund eingehender klinisch-neurologischer und apparativ-zusatzdiagnostischer Untersuchungen ausgeschlossen werden konnte.

3.3 Liquoruntersuchungen und Referenzuntersuchungen des Serums

Zur Untersuchung des Liquors wurden wegen der höhenabhängigen Unterschiede der Liquorbefunde (vgl. hierzu Kap. 1.2.1) nach dem Vorschlag von SCHMIDT (1962) ausschließlich die ersten 10ml

lumbalen Liquors verwendet. In einigen Fällen wurde in einem größeren Zeitabstand anläßlich eines erneuten stationären Krankenhausaufenthalts die Lumbalpunktion wiederholt, so daß die Zahl der Liquorbefunde etwas größer als die Zahl der Patienten ist. Es wurden folgende Bestimmungen im Liquor durchgeführt:

1. Zellzählung
2. Gesamteiweißgehalt
3. Elektrophorese
4. quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA und IgM (eine quantitative Bestimmung von IgM konnte nicht in allen Fällen durchgeführt werden)
5. quantitative Bestimmung der Albuminkonzentration
6. quantitative Bestimmung der Transferrinkonzentration (diese konnte ebenfalls nicht in allen Fällen durchgeführt werden)
7. Nachweis einer beta-Lipoprotein-Präsenz
8. quantitative Bestimmung der Lactatkonzentration (auch hier war eine Bestimmung nicht in allen Fällen möglich)
9. rechnerische Bestimmung des Albumin-Quotienten (nach SCHLIEP u. FELGENHAUER,1978)
10. rechnerische Bestimmung des IgG-Index (nach DELPECH u. LICHTBLAU,1972)
11. rechnerische Bestimmung eines Transferrin-Index (deren Durchführung analog zur Berechnung des IgG-Index durchgeführt wurde)
12. rechnerische Bestimmung eines Quotienten aus der Liquor-Lactat-Konzentration und der Serum-Lactat-Konzentration (Lactat-Quotient)
13. Normomastix-Kurve

Darüber hinaus wurden die folgenden Referenzwerte im Serum bestimmt, 1.) um wesentliche dysproteinämische Veränderungen des Serum-Eiweißbildes, die insbesondere bei gleichzeitiger transsudativer Störung zu einer entsprechenden gleichgerichteten pathologischen Veränderung des Liquor-Eiweißbildes führen können, auszuschließen bzw. bei der Interpretation des Liquor-Eiweißbildes zu berücksichtigen und 2.) um eine Berechnung des Albumin-Quotienten, des IgG-Index, des Transferrin-Index und des Lactat-Quotienten zu ermöglichen:

1. Gesamteiweißgehalt
2. Elektrophorese
3. quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA und IgM (eine quantitative Bestimmung von IgM konnte nicht in allen Fällen durchgeführt werden)
4. quantitative Bestimmung der Albuminkonzentration
5. quantitative Bestimmung der Transferrinkonzentration (diese konnte ebenfalls nicht in allen Fällen durchgeführt werden)
6. quantitative Bestimmung der Lactatkonzentration (auch hier war eine Bestimmung nicht in allen Fällen möglich)

Die Zellzählung im Liquor wurde in der bekannten Weise in der FUCHS-ROSENTHALSCHEN Zählkammer durchgeführt. Der Gesamteiweißgehalt des Liquors wurde mit der colorimetrischen Methode nach LOWRY bestimmt. Die elektrophoretische Auftrennung der Liquorproteine erfolgte nach vorheriger Einengung nach dem Verfahren der Ultrafiltration gegen Vakuum mit Kollodiumhülsen nach MIES auf Celluloseacetatfolie, die Anfärbung der Proteine wurde mit Amido-Schwarz 10 B durchgeführt. Zur quantitativen Proteinbestimmung von IgG, IgA, IgM, Albumin, Transferrin und beta-Lipoprotein wurde das Verfahren der radialen Immundiffusion nach MANCINI et al. (1965) angewendet. Hierzu standen Partigen^{R}-Immundiffusionsplatten bzw. LC-Partigen^{R}-Immundiffusionsplatten der Behring-Werke, Marburg, zur Verfügung. Letztere erlauben auch eine Anwendung bei der niedrigen physiologischen Gesamteiweiß-Konzentration im Liquor und machen eine Liquor-Einengung, die eine erhebliche Fehlerquelle darstellen würde, überflüssig (Delank,1975). Lediglich die beta-Lipoprotein-Bestimmung konnte erst nach Einengung des Liquors in der MIESschen Apparatur erfolgen. Die Lactatbestimmung erfolgte sowohl im Serum als auch im Liquor ohne Enteiweißung mit der vollenzymatischen Testkombination "monotest" der Firma Boehringer, Mannheim. Zur Qualitätskontrolle wurde das Substrat-Kontrollserum "Precinorm" desselben Herstellers verwendet. Zur Bestimmung des Gesamteiweißgehalts des Serums wurde die Biuret-Methode angewendet; die Serum-Elektrophorese wurde wie die Liquor-Elektrophorese auf Celluloseacetatfolien durchgeführt.

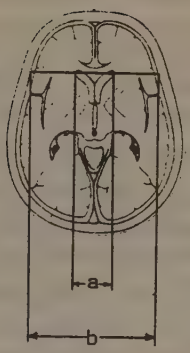
3.4 Auswertung der mit Hilfe der Methode der cranialen Computertomographie gewonnenen Tomogramme

Der Versuch, über eine qualitative Einschätzung eines Hydrocephalus im Computertomogramm hinaus zu einer quantitativen Beurteilung des Schweregrades einer Hirnatrophie zu gelangen, stellt den Untersucher bei Fehlen einer an den Computer angeschlossenen automatischen Auswerteeinheit vor ähnliche Probleme, wie sie schon die mit der Auswertung pneumencephalographischer Röntgenbilder befaßten Untersucher gekannt haben. So liegt es nahe, dieselben Meßmethoden zur Quantifizierung von Ventrikel- und Hirnfurchenweiten, wie sie früher bei der Auswertung von Pneumencephalogrammen angewendet wurden, auch bei der Auswertung der computertomographischen Serienschnitte anzuwenden. Planimetrische Messungen der liquorführenden Räume erscheinen aus Gründen einer zu geringen Meßgenauigkeit bei einer relativ geringen Größe der computertomographischen Röntgenbilder und einer zu geringen Kontrastierung bzw. einem zu geringen Auflösungsvermögen der Grenze zwischen liquorführenden Räumen und Hirnparenchym nicht sinnvoll (GYLDENSTED u. KOSTELJANETZ,1976; BECKER et al.,1979). Andererseits werden in dieser Arbeit numerische Meßergebnisse zur statistischen Auswertung gewünscht, so daß lineare Parameter der Ventrikel- bzw. Hirnfurchenweite zur Anwendung kommen sollen, obwohl diese gegenüber der qualitativen Einschätzung des Schweregrades einer Hirnatrophie durch einen geübten Untersucher keinen wesentlichen Zugewinn an Aussagegenauigkeit erbringen (HUCKMAN et al.,1977). Bei der Verwendung linearer Meßmethoden lehnt sich die Mehrzahl der Autoren an die bei der Auswertung von Pneumencephalogrammen üblicherweise verwendeten Indices nach EVANS und SCHIERSMANN an, die dem Quotienten aus maximaler Weite der Vorderhörner der Ventrikel bzw. aus maximaler Weite der Cella media und maximaler innerer bzw. äußerer Schädelbreite entsprechen (GYLDENSTED u. KOSTELJANETZ,1976; HAUG,1977; BECKER et al.,1979). Zur Bestimmung der Hirnfurchenweite verwenden FOX et al. (1975) die totale Weite der vier weitesten corticalen Hirnfurchen in den zwei höchsten

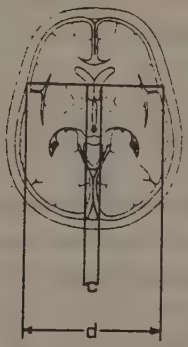
computertomographischen Schnittebenen, HUCKMAN et al. (1975) berücksichtigen die totale Weite der vier größten corticalen Furchen in den obersten drei tomographischen Ebenen. Problematisch scheint hierbei jedoch zu sein, daß zu höheren Ebenen hin durch den mehr und mehr tangentialen Anschnitt des Cortex die Hirnfurchen als scheinbar erweitert imponieren können, so daß dadurch eine corticale Hirnatrophie vorgetäuscht wird und die an diesen hohen Schnittebenen gewonnenen Meßergebnisse der Hirnfurchenweiten in erheblichem Maße verfälscht werden. In dieser Arbeit sollen, zum Teil nach dem Vorbild von HAHN u. RIM (1976), folgende lineare Parameter zur Beurteilung des Schweregrades der Hirnatrophie verwendet werden (vgl. Abb.3):

1. der Quotient aus der maximalen Weite der Vorderhörner der Seitenventrikel und der maximalen inneren Schädelweite in derselben Meßhöhe
   (= a/b x 100 = VH (%)),
2. der Quotient aus der minimalen Weite der Ventrikeltaille in Höhe der Nucleus caudatus-Köpfe und der maximalen inneren Schädelweite in derselben Meßhöhe
   (= c/d x 100 = VT (%)),
3. der Quotient aus der maximalen Weite des 3. Ventrikels und der maximalen inneren Schädelweite in derselben Meßhöhe
   (= e/f x 100 = 3.V (%));
4. zur Beurteilung der Hirnfurchenweite werden die vier Schnittebenen oberhalb des 3. Ventrikels verwendet, und zwar in der Form, daß alle Hirnfurchen, die auf Grund ihrer Weite sinnvollerweise noch mit der Meßlupe erfaßt werden können, in Länge und Breite ausgemessen werden, diese Werte jeweils multipliziert und zueinander addiert werden.

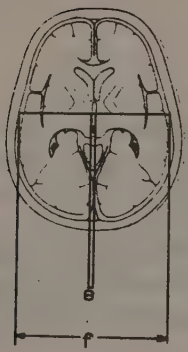
Die linearen Parameter für die Weite der inneren Liquorräume liegen somit in Prozent vom entsprechenden inneren Schädeldurchmesser vor, die Parameter für die Hirnfurchenweite werden als Absolutwerte gewonnen.
Auf eine Berücksichtigung der Cella media bei den Messungen der Ventrikelweiten wurde bewußt verzichtet, da die maximale Cella media-Weite im Computertomogramm nur ungenau zu bestimmen ist (GYLDENSTED u. KOSTELJANETZ,1976) - dies konnte an den vorliegenden Computertomogrammen bestätigt werden - und somit keine verwertbaren Ergebnisse gewonnen werden können.



VH (%) = a/b x 100



VT (%) = c/d x 100



3.V (%) = e/f x 100

Abb.3: Die Parameter für die Weite der liquorführenden Räume (vgl. Text)

4. Ergebnisse

4.1 Normalwerte der Liquoruntersuchungen

In Tabelle 3 sind die Mittelwerte, die Standardabweichung, die Zahl der zur Bestimmung der Normalwerte zur Verfügung stehenden Daten (n) sowie der Normalwertebereich zwischen $\bar{x}-2s_x$ und $\bar{x}+2s_x$ für die Liquoruntersuchungen aufgelistet; der untere Grenzwert für den Albumin-Quotienten wurde aus SCHLIEP u. FELGENHAUER (1978) entnommen, der obere Grenzwert des Normalen für die Zellzahl ist aus der Literatur bekannt. Der obere Grenzwert des Normalen des IgG-Index wurde aus dem eigenen Kollektiv organneurologisch Gesunder berechnet - im Gegensatz zu dem bei DELPECH u. LICHTBLAU (1972) angegebenen Wert von 0,85 liegt er in den hier untersuchten Fällen deutlich niedriger.

4.2 Normalwerte und pathologische Werte der Parameter für die Weite der liquorführenden Räume

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der Messungen der Liquorraumweiten eines Teils des organneurologisch gesunden Vergleichskollektivs sowie der nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildeten Untergruppen des Hirnatrophie-Kollektivs aufgeführt. Hierzu wurden wiederum die Mittelwerte, die Standardabweichungen, sowie die Zahl der Daten (n) in die Tabelle aufgenommen.

4.3 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv mit dem gemeinsamen Merkmal "Hirnatrophie" wurde in sechs nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildete Untergruppen aufgeteilt:

1. ätiologische Untergruppe mit cerebrovaskulärer Erkrankung
Grund für eine Einordnung in diese ätiologische Untergruppe waren folgende Kriterien, die im Einzelfall meist in Kombination vorlagen:

- ein bzw. mehrere nachgewiesenermaßen abgelaufene Hirninfarktereignisse ohne aktuelle Symptomatik zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion,
- pathologische Veränderungen (Stenosen, Plaques, Verschluß) der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien,
- Nachweis einer Carotissiphonverkalkung,
- manifeste vertebrobasiläre gefäßabhängige Symptomatik ohne eigentliches aktuelles Infarktereignis,
- Manifestation einer Gefäßerkrankung im Bereich des extrakraniellen Körperstromgebiets als Hinweis auf eine generalisierte arterielle Gefäßerkrankung,
- Risikofaktoren für eine arterielle Gefäßerkrankung (Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hyperuricämie).

Zur ätiologischen Untergruppe mit cerebrovaskulärer Erkrankung gehören 22 Patienten.

2. ätiologische Untergruppe mit Residualschäden
Zu dieser Untergruppe mit insgesamt 10 Patienten gehören fünf mit einem Residualschaden nach frühkindlichem Hirnschaden (darunter drei asymmetrische Hirnatrophien), vier Patienten mit posttraumatischem Residuum (darunter eine asymmetrische Hirnatrophie) sowie ein Fall von postinfektiösem Residuum nach tuberkulöser Meningitis.

3. ätiologische Untergruppe mit Encephalomyelitis disseminata
Zu dieser Untergruppe gehören 16 Patienten.

4. ätiologische Untergruppe mit chronischem Alkoholabusus
Zu dieser Untergruppe gehören 18 Patienten.

5. ätiologische Untergruppe mit cerebralem Anfallsleiden
Diese Untergruppe umfaßt 6 Patienten. Hierzu gehören zwei Fälle von posttraumatischer bzw. postmeningitischer Residualepilepsie, ein Fall von genuiner Epilepsie vom Grand mal-Typ mit einem Verlauf von 50 Jahren, ein Fall von Epilepsie bei fraglichem cerebralem Gefäßprozeß sowie zwei Fälle von psychomotorischem Anfallsleiden mit einer Verlaufsdauer von 3 bzw. 6 Jahren bei ungeklärter Ätiologie.

6. ätiologische Untergruppe mit Hirnatrophien unklarer Genese, vermutlich primäre hirnatrophische Syndrome

   a) mit im Vordergrund stehender psychopathologischer Symptomatik:

      - vornehmlich Störungen im affektiven Bereich in Form einer depressiven Symptomatik — 4 Patienten
      - vorzeitiger Versagenszustand — 2 Patienten
      - hypochondrisches Beschwerdebild — 1 Patient

   b) mit im Vordergrund stehender organneurologischer Symptomatik:

      - Parkinson-Syndrom — 2 Patienten
      - Chorea Huntington — 3 Patienten
      - systemdegenerative Leiden

        Typ M.Friedreich — 1 Patient
        Typ der primären Kleinhirnatrophie — 1 Patient
        extrapyramidales hyperkinetisches-hypotones Syndrom — 1 Patient
        Kombination von extrapyramidaler und cerebellärer Symptomatik — 1 Patient
        myotone Dystrophie — 1 Patient

   c) Hirnatrophie als Zufallsbefund ohne wesentliche psychopathologische bzw. organneurologische Symptomatik — 6 Patienten

Insgesamt umfaßt diese ätiologische Untergruppe eine Zahl von 23 Patienten.

		$\bar{x}$	s_x	n	$(x-2s_x)-(x+2s_x)$
Gesamt-eiweiß	(mg/dl)	31,21	8,47	63	14,27 - 48,15
V-Fraktion	(rel.%)	6,01	1,21	67	3,59 - 8,43
Albumin-Fraktion	(rel.%)	61,06	3,25	67	54,56 - 67,56
alpha-1-Fraktion	(rel.%)	4,67	0,56	67	3,55 - 5,79
alpha-2-Fraktion	(rel.%)	3,94	0,52	67	2,90 - 4,98
beta-Fraktion	(rel.%)	8,82	1,10	67	6,62 - 11,02
tau-Fraktion	(rel.%)	6,58	1,18	67	4,22 - 8,94
gamma-Fraktion	(rel.%)	8,43	1,12	67	6,19 - 10,67
IgG	(mg/dl)	2,59	1,05	66	0,49 - 4,69
Albumin absolut	(mg/dl)	20,56	6,77	66	7,02 - 34,10
Transferrin	(mg/dl)	2,24	0,59	44	1,06 - 3,42
Transferrin-Index		1,70	0,48	44	0,74 - 2,66
Lactat	(mmol/l)	1,32	0,20	27	0,92 - 1,72
Lactat-Quotient		1,25	0,47	27	0,31 - 2,19

Tabelle 3: Die Ergebnisse der Normalwertbestimmung

	Grenzwert
Albumin-Quotient	130 (vgl. SCHLIEP u. FELGENHAUER,1978)
IgG-Index	0,56
Zellzahl	12/3, max.16/3 Zellen (vgl. DELANK,1972)

Folgende Proteine müssen im Normalliquor unterhalb der Nachweisgrenze bleiben:

beta-Lipo-protein	nicht nachweisbare Konzentration
IgM	nicht nachweisbare Konzentration

Für IgA, dessen Konzentration im Liquor nicht normalverteilt ist (vgl. SAVORY u. HEINTGES,1973), wurde im Normalliquor folgende Spannweite ermittelt:

IgA	0 - 1,35 mg/dl

IgA-Präsenz im Liquor in 49 von 67 Fällen (= 73%)

Fortsetzung von Tabelle 3

Tabelle 4: Die Ergebnisse der Liquorraumweitenmessungen

		VH	VT	3.V.	SU
Normalkollektiv	$\bar{x}$	30,94	9,53	3,19	--
	s_x	4,15	2,16	0,85	--
	n	18	17	18	--
Ursache der Hirnatrophie					
cerebrovaskulärer Prozeß	$\bar{x}$	37,81	18,39	7,54	110,08
	s_x	4,22	5,25	1,99	64,85
	n	22	22	22	20
Residualschaden u. Anfallsleiden	$\bar{x}$	39,21	16,75	6,76	57,07
	s_x	12,14	10,15	4,33	45,36
	n	15	15	15	15
Encephalomyelitis disseminata	$\bar{x}$	36,58	16,03	6,87	94,71
	s_x	4,39	4,6	1,98	57,92
	n	15	15	15	14
chronischer Alkoholabusus	$\bar{x}$	37,45	16,03	6,35	124,71
	s_x	5,17	4,18	1,87	79,68
	n	17	17	17	17
vermutl. primärer Hirnatrophie	$\bar{x}$	36,33	14,53	5,15	65,48
	s_x	4,21	4,33	2,77	41,79
	n	21	21	21	21

4.4 Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen in den einzelnen nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildeten Untergruppen

In den Abbildungen 4 bis 9 sind die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen der einzelnen nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildeten Untergruppen aufgeführt; angegeben sind jeweils die prozentuale und die absolute Häufigkeit pathologischer Werte der untersuchten Liquorparameter. Eine Erhöhung ist mit einem nach rechts weisenden Balken gekennzeichnet, eine Erniedrigung ist an einem nach links weisenden Balken zu erkennen.
Betrachtet man zunächst, ohne ins Detail zu gehen, die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen aller sechs ätiologischen Untergruppen nebeneinander (vgl. hierzu Abb. 4 bis 9), so stellt man schon in der Übersicht beträchtliche Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens pathologischer Befunde fest. Am seltensten sind pathologische Liquorbefunde in den Untergruppen mit Residualschäden und cerebralem Anfallsleiden festzustellen, die größte Häufigkeit pathologischer Befunde trifft man in den Untergruppen mit cerebrovaskulärer Erkrankung, mit Encephalomyelitis disseminata und mit chronischem Alkoholabusus an; die Fälle mit vermutlich primärer Hirnatrophie nehmen bei diesem Vergleich eine Zwischenstellung ein.

4.4.1 Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen bei den Fällen mit cerebrovaskulärer Erkrankung (vgl. Abb.4)

Die ätiologische Untergruppe der Hirnatrophien auf dem Boden einer cerebrovaskulären Erkrankung umfaßt 22 Patienten mit insgesamt 26 durchgeführten Liquoruntersuchungen.[1)]
Leider konnten, wie auch in den anderen Untergruppen, nicht in jedem Fall alle Liquorparameter bestimmt werden; die Zahl der untersuchten Parameter ist in der Abbildung jeweils angegeben.

1) Bei 4 der 22 Patienten wurden im Rahmen mehrerer stationärer Behandlungen mehr als eine Lumbalpunktion durchgeführt; ein großer zeitlicher Abstand zwischen diesen Punktionen dürfte zulassen, die so gewonnenen Ergebnisse der Liquoruntersuchungen als weitgehend unabhängig anzusehen.

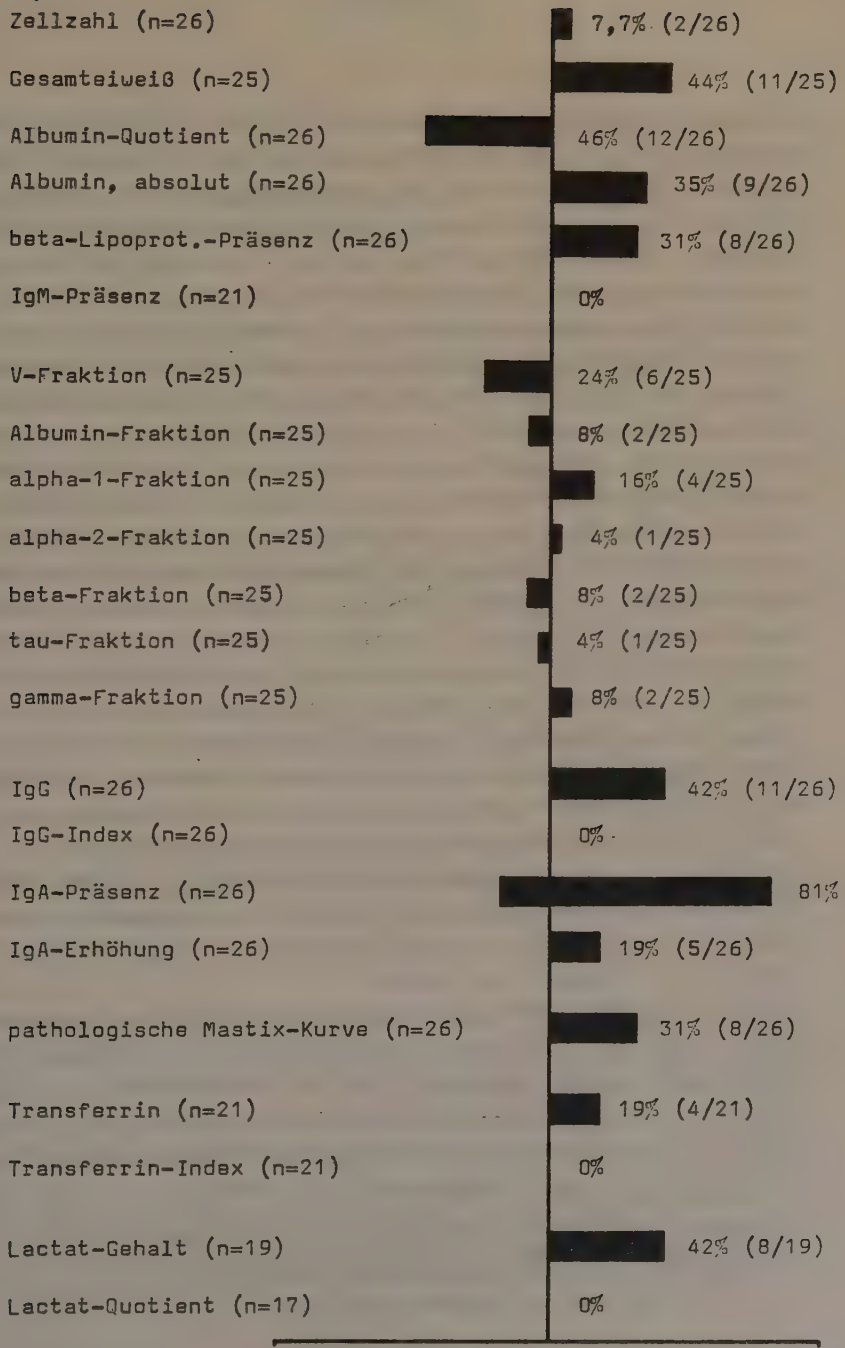


Abb.4: Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen bei den Fällen mit cerebrovaskulärer Erkrankung

In dieser ätiologischen Untergruppe findet sich in nur 2 von 26 Liquorproben eine Zellzahlerhöhung, die mit 13/3 bzw. 14/3 Zellen unter Berücksichtigung des doppelten mittleren Fehlers von 4/3 Zellen (DELANK,1972) noch durchaus dem oberen Bereich der Norm zuzurechnen sein dürfte.
Eine pathologische Gesamteiweißvermehrung findet sich bei 11 von 25 untersuchten Liquores, in 10 dieser Fälle wird sie begleitet von einer pathologischen Erniedrigung des Albumin-Quotienten unter 130 und in 6 der Fälle von einem positiven Nachweis von beta-Lipoprotein im Liquor. Eine IgM-Präsenz besteht in keinem der untersuchten Liquores, so daß eine hochgradige Hirnschrankenfunktionsstörung in keinem der Fälle angenommen werden muß. Darüber hinaus läßt sich in 2 weiteren Fällen eine pathologische Erniedrigung des Albumin-Quotienten nachweisen, die nicht mit einer Gesamteiweißvermehrung einhergeht, so daß eine Beeinträchtigung des Hirnschrankensystems in Sinne einer transsudativen Störung unter Einschluß der leichtgradigen Störungen im grenzwertigen pathologischen Bereich bei 13 der 26 untersuchten Liquores, d.h. bei 50% angenommen werden muß.
Ein Nachweis von beta-Lipoprotein gelang insgesamt achtmal, wobei er, wie beschrieben, sechsmal mit einer Gesamteiweißerhöhung und insgesamt siebenmal mit einer pathologischen Erniedrigung des Albumin-Quotienten einhergeht. In einem der Fälle konnte beta-Lipoprotein im Liquor nachgewiesen werden, obwohl der Wert für das Gesamteiweiß sowie für den Albumin-Quotienten im Normbereich lagen.[1)]
Ebenfalls in den Rahmen gesteigerter transsudativer Vorgänge an einem gestörten Bluthirnschrankensystem müssen folgende Befunde eingeordnet werden: eine bei 9 der 26 untersuchten Liquores (=35%) erhöhte Albumin-Konzentration, die in 8 Fällen mit einer gleichzeitigen Gesamteiweißerhöhung einhergeht; eine in 6 von 25

---

1) Dieser Befund muß als falsch positiv angesehen werden und verdeutlicht die Schwierigkeit einer exakten quantitativen Bestimmung der beta-Lipoproteinkonzentration im Liquor bei Anwendung der MIES'schen Proteineinengungsmethode, die eine erhebliche labormethodische Fehlerquelle darstellt.

Fällen (=24%) nachweisbare und in allen 6 Fällen von einer Gesamteiweißvermehrung begleitete Erniedrigung der relativen V-Fraktion in der Liquorelektrophorese; eine in 2 von 25 Fällen (=8%) leichtgradige Erhöhung der gamma-Globulinfraktion in der Liquorelektrophorese, die jedoch in beiden Fällen noch innerhalb des $3s_x$-Grenzbereichs der Normalwertestreuung liegt, in beiden Fällen von einer Gesamteiweißvermehrung begleitet wird und zudem in einem Fall eine den oberen Grenzbereich überschreitende gamma-Globulinerhöhung in der Serumelektrophorese aufweist (hier wird der gleichzeitige Einfluß einer dysproteinämischen Befundkonstellation auf das Liquoreiweißbild deutlich); des weiteren der in dieser Untergruppe einzige Fall einer Erniedrigung der tau-Fraktion in der Liquorelektrophorese, der von einer Gesamteiweißerhöhung begleitet wird sowie zwei Fälle einer beta-Globulinverminderung in der Liquorelektrophorese an der Grenze zum unteren Normbereich, die ebenfalls von einer Gesamteiweißvermehrung begleitet werden; eine pathologische Konzentrationserhöhung des IgG im Liquor in 11 von 26 Fällen (=42%), die in 10 der Fälle von einer Gesamteiweißvermehrung begleitet wird (im elften Fall liegt ein grenzwertiger Befund bei grenzwertigem Albumin-Quotienten vor); eine Liquor-IgA-Konzentrationserhöhung in 5 von 26 Fällen (=19%), in allen Fällen einhergehend mit einer Gesamteiweißerhöhung sowie zuletzt eine Erhöhung der Transferrinkonzentration in 4 von 21 Fällen (=19%), ebenfalls in jedem Fall von einer Gesamteiweißerhöhung begleitet.

Die Verminderung der Albumin-Fraktion in der Liquorelektrophorese in 2 von 25 untersuchten Liquores (=8%) ist als Folge entsprechender dysproteinämischer Veränderungen der Serumelektrophorese aufzufassen, ebenso findet man in allen 4 Fällen einer Erhöhung der alpha-1-Globulinfraktion in der Liquorelektrophorese eine korrespondierende Vermehrung der alpha-1-Globulinfraktion in der Serumelektrophorese; das gleiche gilt für den einzigen Fall einer Erhöhung der alpha-2-Globulinfraktion der Liquorelektrophorese.

In 8 der 26 Liquores (=31%) ist ein pathologischer Ausfall der Mastix-Reaktion in Form einer mehr oder minder ausgeprägten Linkszacke in der Mastixkurve zu verzeichnen; in jedem dieser Liquores lag eine Gesamteiweißvermehrung und eine dadurch bedingte Konzentrationserhöhung von IgG vor.
Eine pathologische Steigerung des IgG-Index als Hinweis auf eine autochthone IgG-Produktion sowie eine pathologische Veränderung des Transferrin-Index als Hinweis auf eine Abnahme oder Zunahme des hirnlokal gebildeten Transferrin-Anteils über die in der Normalwertegruppe gefundene Spannweite hinaus konnte in keinem einzigen der untersuchten Liquores nachgewiesen werden.
Eine pathologische Erhöhung der Liquor-Lactatkonzentration konnte in 8 von 19 untersuchten Liquores (=42%) nachgewiesen werden; der Lactat-Quotient lag in keinem der insgesamt 17 untersuchten Fälle außerhalb des Normbereichs.

4.4.2 Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen bei den Fällen mit Residualschäden (vgl. Abb.5)

In der zweiten ätiologischen Untergruppe der Fälle mit Residualschäden, zu der 10 Patienten mit 13 untersuchten Liquores gehören, fällt eine deutlich geringere Häufigkeit pathologischer Liquorbefunde auf. In keinem Fall findet sich eine Zellzahlvermehrung, Hinweise auf eine transsudative Störung zeigen sich lediglich in einem Fall mit einer - allerdings grenzwertigen - Erniedrigung des Albumin-Quotienten. Bei fehlender Gesamteiweißvermehrung und normalem Albumin-Quotienten ist die zweimal angetroffene beta-Lipoproteinpräsenz auch hier am ehesten auf einen durch die Proteineinengungsmethode bedingten Laborfehler zurückzuführen und als falsch positiver Befund aufzufassen.
Auch aus der Liquorelektrophorese kann kein Hinweis auf eine transsudative Hirnschrankenstörung gewonnen werden. Die alpha-1-Fraktion ist in einem Fall erniedrigt, in einem zweiten erhöht,

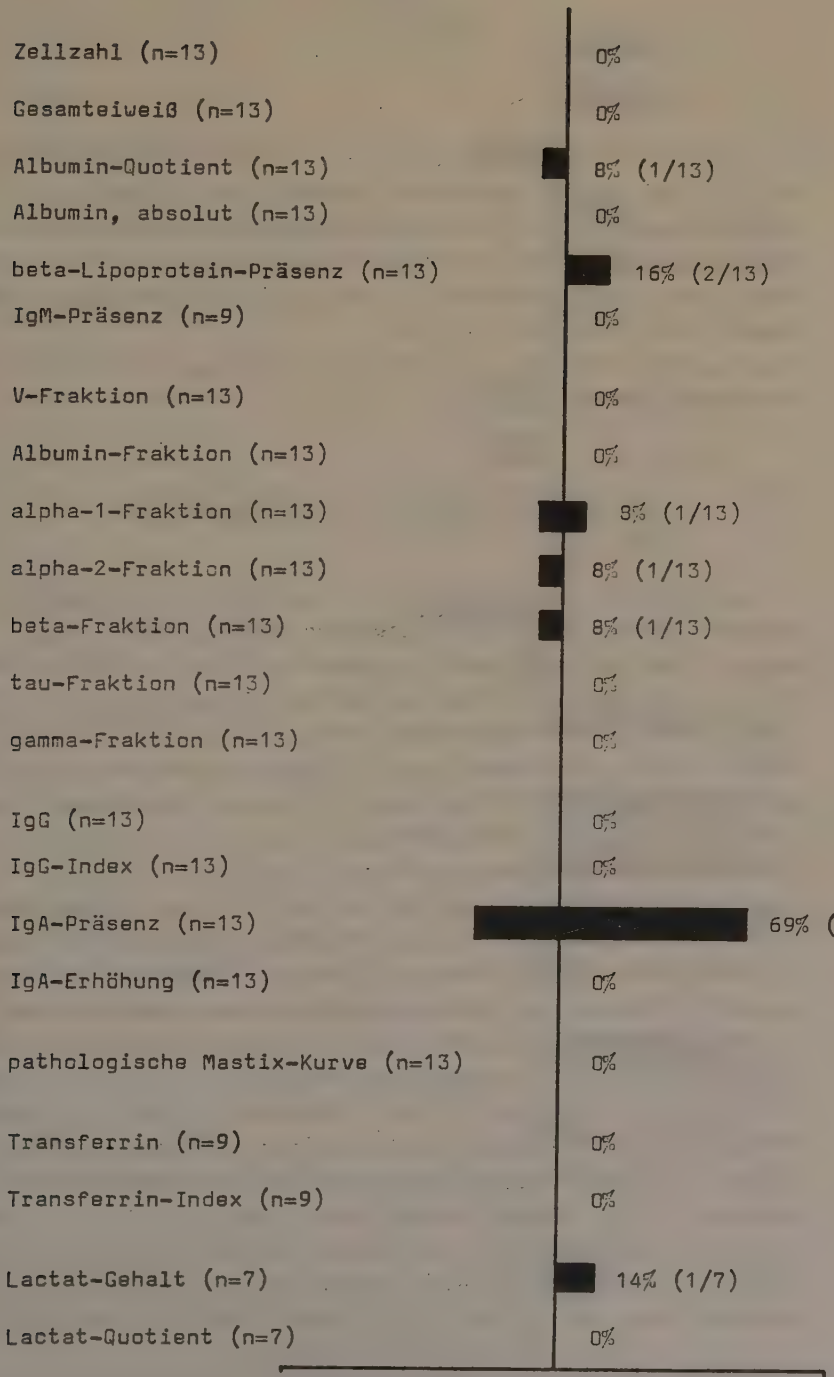


Abb.5: Die Ergebnisse der Liquoruntersuchunge
bei den Fällen mit Residualschäden

die entsprechende Serumfraktion ist in beiden Fällen erhöht. Die im Liquor in je einem Fall erniedrigte alpha-2- bzw. beta-Globulinfraktion läßt sich durch eine korrespondierende Veränderung in der Serumelektrophorese deuten.
Eine pathologische Veränderung des IgG-Index und des Transferrin-Index liegt in keinem Fall vor.
Die Lactatkonzentration ist in dieser Untergruppe lediglich in einem Fall erhöht.

4.4.3 Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen bei den Fällen mit Encephalomyelitis disseminata (vgl. Abb.6)

In der dritten Untergruppe, die 16 Patienten mit Encephalomyelitis disseminata mit 20 Liquores umfaßt, bietet sich durchweg ein hoch pathologisches Liquorbild mit einer Pleocytose in 8 von 20 Fällen (=40%) mit bis zu 40/3 Zellen, mit einer transsudativen Hirnschrankenfunktionsstörung in ebenfalls 8 von 20 Fällen (=40%), von denen alle 8 Fälle eine Gesamteiweißvermehrung aufweisen, 6 Fälle zudem mit einer Erniedrigung des Albumin-Quotienten einhergehen, 5 Fälle eine Konzentrationserhöhung des Albumingehalts zeigen, wiederum 6 Fälle eine pathologische Erniedrigung der V-Fraktion in der Liquorelektrophorese zeigen und 3 Fälle mit einer pathologischen Transferrinkonzentration einhergehen. Darüber hinaus ist in insgesamt 6 Fällen eine beta-Lipoproteinpräsenz nachzuweisen, die in nur einem Fall, wahrscheinlich aus den bereits besprochenen Gründen, nicht mit den sonstigen Hinweisen auf eine transsudative Störung einhergeht. 4 der 5 Fälle mit einer pathologischen Verminderung der Albuminfraktion in der Liquorelektrophorese lassen sich durch korrespondierende dysproteinämische Veränderungen in der Serumelektrophorese interpretieren, im fünften Fall, der lediglich eine grenzwertige Erniedrigung der Albuminfraktion darstellt, ist eine solche Serumveränderung nicht nachweisbar. Auch die in nur 2 Fällen auftretende Veränderung der

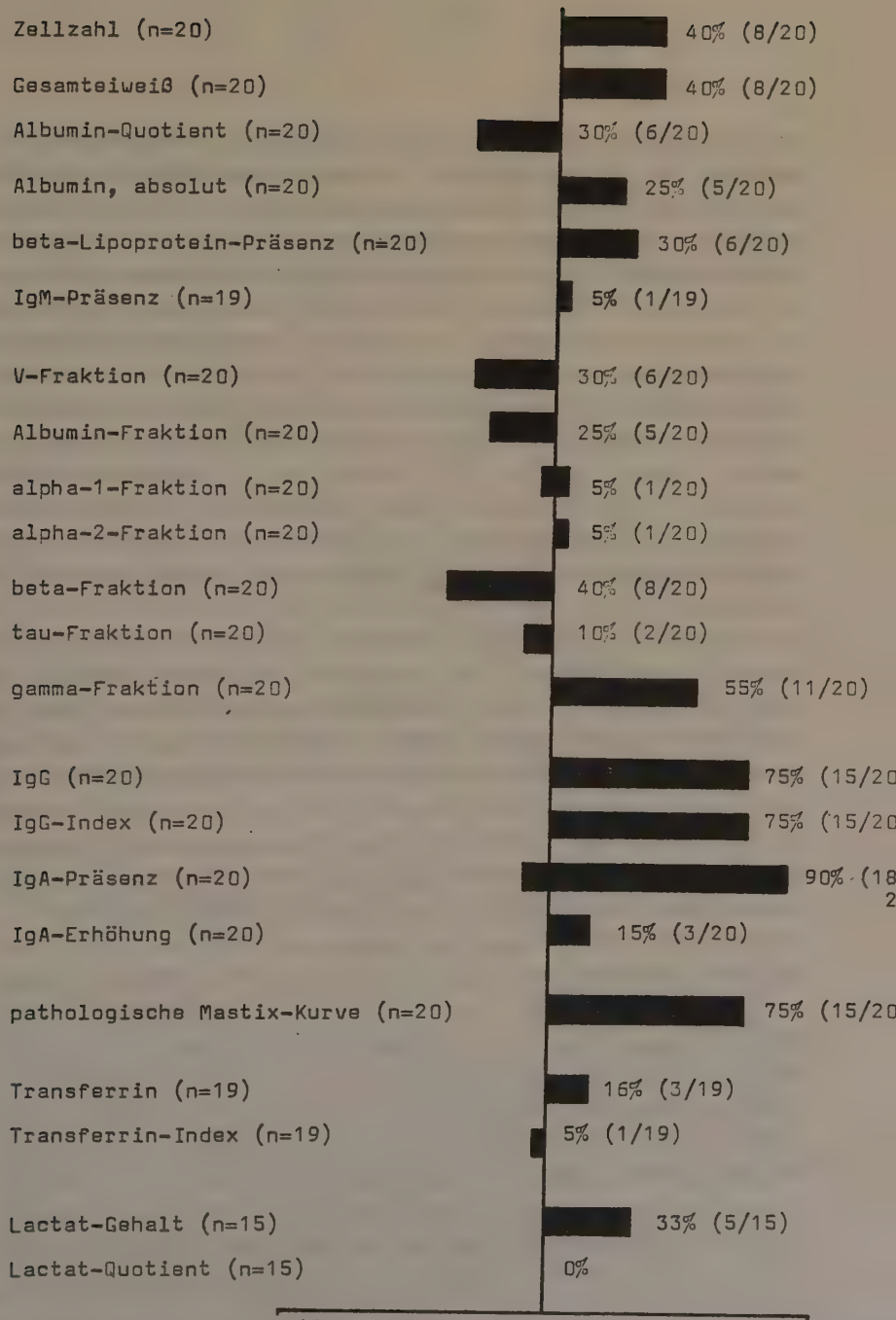


Abb.6: Die Ergebnisse der Liquoruntersuchunge
bei den Fällen mit Encephalomyelitis
disseminata

Höhe der alpha-1-Fraktion bzw. in einem Fall auftretende Veränderung der alpha-2-Fraktion in der Liquorelektrophorese finden ihre Erklärung in einer gleichgerichteten entsprechenden Veränderung in der Serumelektrophorese - auch hier wird die Liquorelektrophorese von dysproteinämischen Veränderungen beeinflußt. Die in 8 der 20 Fälle (=40%) nachweisbare Erniedrigung der beta-Globulinfraktion und in 2 der 20 Fälle (=10%) anzutreffende Verminderung der tau-Fraktion in der Liquorelektrophorese müssen als überwiegend transsudationsbedingt im Sinne einer Erniedrigung der Mittelgruppenglobuline interpretiert werden, insbesondere, da die Erniedrigung der beta-Globulinfraktion in 7 der Fälle mit einer pathologischen Gesamteiweißvermehrung einhergeht und die Erniedrigung der tau-Fraktion in beiden Fällen ebenfalls eine pathologische Gesamteiweißvermehrung aufweist.

Als Besonderheit fällt in der Untergruppe mit Encephalomyelitis disseminata gegenüber allen anderen ätiologischen Untergruppen eine in 15 von 20 Fällen (=75%) pathologische Erhöhung des IgG-Index über einen Wert von 0,56 und darüber hinaus in zwei weiteren Fällen ein im oberen Normbereich liegender Wert für den IgG-Index auf. Begleitet wird dieser Befund von einer im Vergleich zur Häufigkeit des Auftretens einer Gesamteiweißerhöhung unverhältnismäßig viel häufigeren pathologischen Erhöhung des IgG-Gehalts des Liquors und von einer damit verknüpften ebenso überproportional häufigen und überproportional starken pathologischen Erhöhung der gamma-Globulinfraktion. Diese Befunde sind deutliche Hinweise auf eine hirneigene autochthone Bildung von Immunglobulin G, die neben einem vermehrten Übertritt des Immunglobulins im Gefolge der Gesamteiweißerhöhungen zu einer weiteren Konzentrationserhöhung des Immunglobulins im Liquor geführt hat. Im selben Sinn ist auch die in einem von 19 untersuchten Fällen nachgewiesene IgM-Präsenz zu interpretieren, die bei unauffälligem Gesamteiweißgehalt und normalem Albumin-Quotienten wohl nur den Schluß einer autochthonen IgM-Bildung zuläßt. Ebenso läßt sich in einem der drei Fälle mit

einer pathologisch erhöhten IgA-Konzentration eine hirnlokale Bildung von IgA vermuten, da in diesem Fall ebenfalls kein Hinweis auf eine transsudative Störung faßbar ist; in den beiden anderen Fällen läßt eine gleichzeitige Gesamteiweißvermehrung und pathologische Erniedrigung des Albumin-Quotienten vornehmlich an einen vermehrten passiven Übertritt von IgA aus dem Serum in den Liquor denken.
Der Transferrin-Index ist in dieser Untergruppe in einem der untersuchten Fälle erniedrigt - möglicherweise ist dies als Ausdruck einer reduzierten Bildung des cerebralen Transferrin-Anteils zu werten.
Entsprechend den Erwartungen an die globale Suchmethode der Mastix-Reaktion ist in allen 15 Fällen einer pathologischen Erhöhung des IgG-Index und einer damit einhergehenden pathologischen Erhöhung des IgG-Gehalts des Liquors eine pathologische mehr oder minder ausgeprägte Linkszacke in der Mastixkurve anzutreffen.
Die Lactatkonzentration des Liquors ist in 5 von 15 untersuchten Liquores pathologisch erhöht (=33%); eine Veränderung des Lactat-Quotienten findet sich auch hier in keinem der untersuchten Fälle.

4.4.4 Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen bei den Fällen mit chronischem Alkoholabusus (vgl. Abb.7)

Die vierte ätiologische Untergruppe, zu der 18 Patienten mit einem chronischen Alkoholabusus gehören, von denen 19 Liquores zur Untersuchung zur Verfügung standen, zeichnet sich in ihrem Liquoreiweißbild weniger durch transsudative oder immunreaktive Phänomene aus, sondern bietet mehr Hinweise auf einen Einfluß gestörter Blut-Eiweißverhältnisse auf die Liquor-Eiweißzusammensetzung als die anderen Untergruppen.
Eine Zellzahlvermehrung findet sich in dieser Untergruppe in nur 2 der 19 Fälle (=ca. 10%), die auch hier mit 13/3 bzw. 16/3 Zellen unter Berücksichtigung des doppelten mittleren Fehlers von 4/3 Zellen in beiden Fällen noch dem oberen Normbereich zuzurechnen ist.

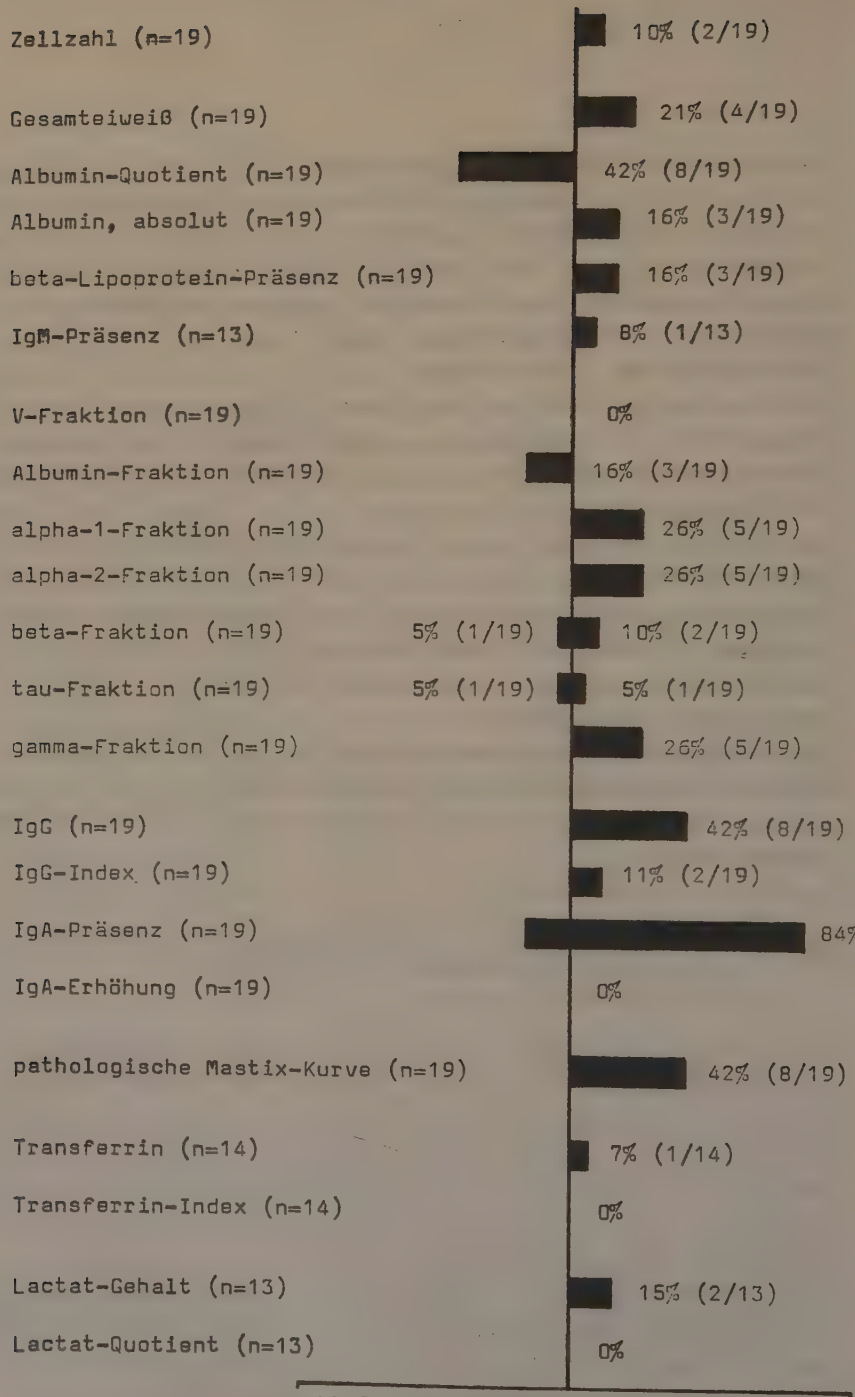


Abb.7: Die Ergebnisse der Liquoruntersuchu
bei den Fälle mit chronischem
Alkoholabusus

Eindeutige Hinweise auf eine Hirnschrankenfunktionsstörung im Sinne transsudativer Phänomene lassen sich in dieser Untergruppe in nur insgesamt 5 Fällen (=26%) fassen. Von diesen 5 Fällen weisen 4 eine Gesamteiweißvermehrung auf, die dreimal gleichzeitig mit einer Erniedrigung des Albumin-Quotienten einhergeht. Im fünften Fall legt eine trotz fehlender Gesamteiweißerhöhung deutlich pathologische Erniedrigung des Albumin-Quotienten in Verbindung mit einem positiven beta-Lipoproteinnachweis im Liquor ebenfalls eine transsudative Störung nahe. Die übrigen 4 Fälle einer Erniedrigung des Albumin-Quotienten zeigen Werte, die lediglich im Grenzbereich zwischen 130 und 120 liegen und weder eine Gesamteiweißvermehrung noch eine meßbare beta-Lipoproteinkonzentration im Liquor aufweisen. Diese Konstellation läßt unter Berücksichtigung einer in allen 4 Fällen vorliegenden dysproteinämischen Verminderung der Albuminkonzentration im Serum im Rahmen einer alkoholischen Hepatopathie primär an eine Liquor-Begleitdysproteinose im Rahmen der Dysproteinämie denken und macht eine transsudative Störung eher unwahrscheinlich. In einem Fall lag über eine deutliche Gesamteiweißvermehrung, eine meßbare beta-Lipoproteinkonzentration sowie eine deutliche pathologische Erniedrigung des Albumin-Quotienten hinaus eine meßbare Konzentration von IgM im Liquor vor. Dies deutet auf eine besondere Akzentuierung einer transsudativen Hirnschrankenfunktionsstörung hin. Klinisch lag bei diesem Patienten vordergründig eine schwere alkoholische Polyneuropathie vor, die wohl in erster Linie für das ausgeprägte transsudative Liquorsyndrom verantwortlich zu machen ist. Das IgG zeigt in 8 der 19 untersuchten Liquores (= 42%) pathologisch erhöhte Werte. In 5 dieser Fälle geht es mit einer Gesamteiweißerhöhung bzw. einer Erniedrigung des Albumin-Quotienten in Verbindung mit dem Nachweis von beta-Lipoprotein einher, in den übrigen 3 Fällen läßt sich keine eindeutige Erklärung für die allerdings nur grenzwertige Erhöhung der IgG-Konzentration über den oberen Normwertebereich hinaus finden. In zwei diser drei Fälle mag ebenfalls eine gewisse dysproteinämische Konstellation eine Erklärung bieten,

da hier der Serum-IgG-Gehalt im oberen Normbereich liegt. In 2 der 5 Fälle mit einem transsudativen Liquorsyndrom und einem zugleich pathologisch erhöhten IgG-Gehalt des Liquors deutet eine pathologische Erhöhung des IgG-Index auf eine autochthon gebildete IgG-Komponente hin. In diesen beiden Fällen handelt es sich klinisch zum einen um ein im Rahmen des chronischen Alkoholabusus erworbenes symptomatisches Anfallsleiden in Verbindung mit einem Alkoholentzugsdelir, der andere Fall wurde bereits im Zusammenhang mit einer ausgeprägten transsudativen Störung erwähnt - es handelt sich um eine schwere alkoholische Polyneuropathie. Eine pathologische Erhöhung der Liquor-IgA-Konzentration ließ sich in keinem der 19 untersuchten Liquores nachweisen.

Die Transferrinkonzentration überschreitet in nur einem von 14 untersuchten Liquores die obere Normgrenze, was im Zusammenhang mit einer Gesamteiweißvermehrung und bei Fehlen einer pathologischen Veränderung des Transferrin-Index eine rein transsudativ bedingte Konzentrationserhöhung nahelegt.

Die Liquorelektrophorese bietet überwiegend Hinweise auf Einflüsse durch eine im Rahmen dysproteinämischer Veränderungen pathologisch veränderte Serumelektrophorese. Die V-Fraktion, die in der Regel im Zusammenhang mit ausgeprägteren transsudativen Störungen eine Verminderung aufweist, liegt hier überraschenderweise sogar auch in dem erwähnten Fall mit der im Rahmen einer gröberen Hirnschrankenfunktionsstörung nachweisbaren Liquor-IgM-Präsenz zwar an der unteren Grenze des Normalen, aber noch innerhalb des Normbereichs. Die Albuminfraktion ist in 3 der 19 Liquores (=16%) pathologisch vermindert - zweifelsohne eine Folge einer korrespondierenden dysproteinämischen Veränderung in den entsprechenden Serumelektrophoresen. Ebenso verhält es sich in der überwiegenden Zahl der weiteren Elektrophoresefraktionen: in 4 der 5 Fälle mit einer pathologischen Vermehrung der alpha-1-Liquorelektrophoresefraktion trifft man eine korrespondierende Erhöhung der alpha-1-Fraktion in der Serumelektrophorese an, die alpha-2-Fraktion, die ebenfalls

in 5 der Fälle eine Erhöhung aufweist, findet jedoch nur in 2 der Fälle eine entsprechende Veränderung in der Serumelektrophorese. Die Mittelgruppenglobuline, beta- und tau-Fraktion, sind gemeinsam in einem Fall mit gleichzeitig bestehendem transsudativem Liquorsyndrom mit deutlicher Gesamteiweißvermehrung, Verminderung des Albumin-Quotienten und nachweisbarem beta-Lipoprotein im Liquor erniedrigt. Die beta-Globulinfraktion ist in 2 von 19 untersuchten Liquores erhöht (=ca. 10%), davon in einem Fall grenzwertig. Ebenso findet sich ein Fall mit einer pathologischen Erhöhung der tau-Fraktion. Die Liquor-gamma-Globulinfraktion liegt in 5 der untersuchten 19 Fälle (=26%) oberhalb der oberen Normgrenze. Eine dieser gamma-Globulinerhöhungen läßt sich auf eine im Sinne eines Mischpherogramms veränderte Liquorelektrophorese bei transsudativem Liquorsyndrom zurückführen, in den anderen 4 Fällen sind wiederum dysproteinämische Veränderungen mit einer gamma-Globulinerhöhung in der Serumelektrophorese als Ursache der Liquor-Gammaglobulinerhöhung verantwortlich zu machen.

In der Mastix-Reaktion fiel in 6 Fällen eine deutliche, in weiteren 2 Fällen eine grenzwertige Linkszacke auf. Die 6 Fälle mit deutlich pathologischem Ausfall der Mastix-Reaktion weisen gleichzeitig in 4 Fällen eine Gesamteiweißvermehrung auf, in allen 6 Fällen ist der IgG-Gehalt des Liquors pathologisch erhöht. Die 2 Fälle mit grenzwertigem Befund zeigen keine pathologischen Veränderungen hinsichtlich Gesamteiweiß- und IgG-Gehalt.

Der Lactatgehalt wurde in der Untergruppe mit chronischem Alkoholabusus in 13 Fällen untersucht; er ist in nur 2 der 13 Fälle pathologisch erhöht (=15%). In einem der beiden Fälle kann eine vaskuläre Komponente in der Genese der Hirnatrophie nicht ausgeschlossen werden. Der Lactat-Quotient ist auch in dieser ätiologischen Untergruppe in keinem Fall pathologisch erhöht.

4.4.5 Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen bei den Fällen mit cerebralem Anfallsleiden (vgl. Abb.8)

Die ätiologische Untergruppe mit cerebralem Anfallsleiden, die eine Fallzahl von 6 Patienten umfaßt, von denen je ein Liquor zur Untersuchung zur Verfügung stand, weist pathologische Veränderungen in einem nur geringen Maße auf. In lediglich einem der sechs Fälle lassen sich Hinweise auf eine allerdings nur grenzwertige transsudative Störung mit einer grenzwertigen Gesamteiweißvermehrung, einer grenzwertigen Erniedrigung des Albumin-Quotienten, einer grenzwertigen Erhöhung der Albumin-Konzentration und einer Konzentrationserhöhung des IgG fassen. Entsprechend zeigt auch nur in diesem Fall die Mastix-Reaktion eine leichtgradige Linkszacke. (Ätiologisch läßt dieser Fall auf Grund seiner Krankheitsvorgeschichte (Diabetes mellitus, Hypertonie mit hypertonen Fundusveränderungen) an einen vaskulären Prozeß als Begleiterkrankung denken.)
In der Liquorelektrophorese fällt in 2 der 6 Fälle eine alpha-2-Globulinerhöhung auf, die in einem Fall eine Erklärung durch eine entsprechende Veränderung in der Serumelektrophorese findet.
Auffällig ist in dieser ätiologischen Untergruppe im Vergleich zu allen anderen eine deutlich niedrigere IgA-Präsenz im Liquor. In nur 2 der 6 Fälle läßt sich überhaupt IgA im Liquor nachweisen, von den übrigen 4 Fällen mit fehlendem IgA-Nachweis im Liquor weist nur einer auch ein völliges Fehlen von IgA im Serum auf. Eine pathologische Erhöhung der IgA-Konzentration im Liquor ist in keinem der Fälle nachzuweisen.
Der IgG-Index ist in allen 6 untersuchten Fällen normal.
Der Transferrin-Index wurde viermal bestimmt und zeigt in keinem Fall eine pathologische Veränderung.
Der Lactatgehalt liegt ebenfalls in den 4 untersuchten Fällen im Normbereich; eine Erhöhung des Lactat-Quotienten war in keinem der Fälle nachweisbar.

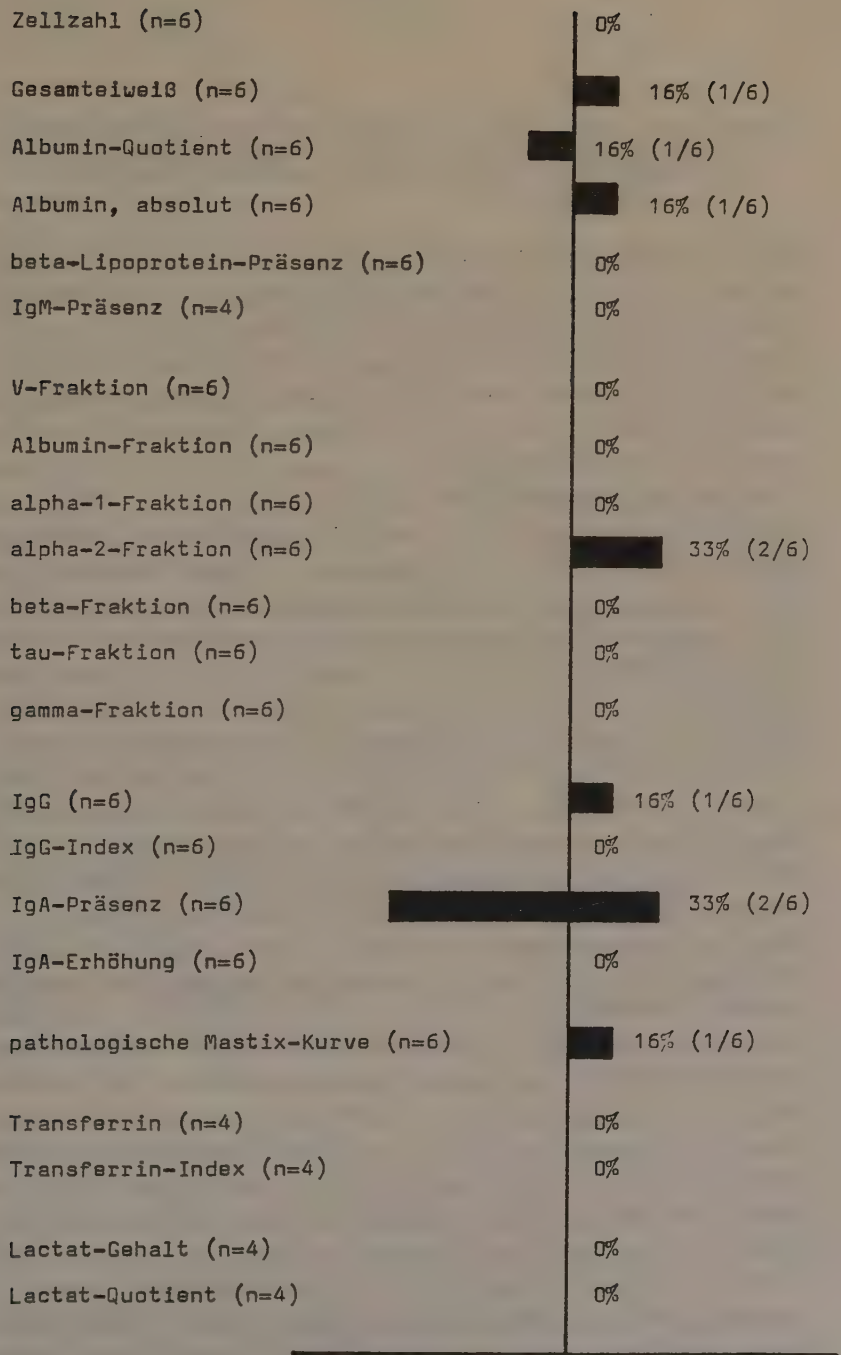


Abb.8: Die Ergebnisse der Liquoruntersuchunge
bei den Fällen mit cerebralem
Anfallsleiden

4.4.6 Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen bei den Fällen mit Hirnatrophien unklarer Genese (vermutlich primäre hirnatrophische Syndrome) (vgl. Abb.9)

Aus der ätiologischen Untergruppe mit Hirnatrophien unklarer Genese, die eine Fallzahl von 23 Patienten umfaßt, standen 24 Liquores zur Untersuchung zur Verfügung. Hier findet sich in 2 der 24 Liquores (=8%) eine Zellzahlerhöhung, die im einen Fall mit 13/3 Zellen noch nicht eindeutig pathologisch ist, im anderen Fall jedoch mit 18/3 Zellen als eindeutig pathologisch angesehen werden muß.
Hinweise auf transsudative Störungen liegen in 7 der 24 Fälle vor (=29%) - es handelt sich um 7 Fälle mit einer Gesamteiweißvermehrung, von denen 3 im Grenzbereich angesiedelt sind. Bei 4 dieser 7 Fälle mit einer Gesamteiweißvermehrung läßt sich gleichzeitig eine pathologische Erniedrigung des Albumin-Quotienten nachweisen, bei 3 dieser Liquores ist die Albuminkonzentration erhöht. Ein beta-Lipoproteinnachweis gelang in insgesamt 4 Fällen; einer dieser 4 Fälle geht jedoch ohne weiteren Hinweis auf eine transsudative Hirnschrankenfunktionsstörung einher, so daß auch dieser Befund als falsch positiv angesehen werden muß. Eine meßbare IgM-Konzentration liegt in keinem der 24 Liquores vor, eine schwere Hirnschrankenfunktionsstörung besteht somit in keinem der 24 Fälle.
Die Liquor-IgG-Konzentration ist in 7 der 24 Liquores (=29%) erhöht, davon in 3 Fällen grenzwertig bei einem grenzwertig erhöhten Serum-IgG. Die übrigen 4 Fälle gehen mit einer Gesamteiweißerhöhung einher, darüber hinaus liegt in einem dieser 4 Fälle eine erhöhte Serum-IgG-Konzentration vor. Der IgG-Index ist in 2 der 24 Liquores (= ca.8%) pathologisch erhöht; im einen Fall handelt es sich um ein 13jähriges Mädchen mit Morbus Friedreich, der andere Fall läßt keine auffällige ätiopathogenetische Besonderheit erkennen. Das IgA ist in einem der 24 Liquores im Rahmen einer Gesamteiweißerhöhung vermehrt, ebenso verhält es sich mit den 2 von 18 Fällen (=11%) mit einer Erhöhung des Transferrinspiegels. Ein normaler Transferrin-Index macht in allen untersuchten Fällen (n=18) eine patho-

logische Verschiebung des Verhältnisses von "cerebrogenem Transferrin" zu aus dem Serum stammendem Transferrin unwahrscheinlich.
In der Liquorelektrophorese fällt in 2 der 24 untersuchten Liquores (=ca.8%) eine Verminderung der V-Fraktion auf, die im Zusammenhang mit einer gleichzeitig bestehenden Gesamteiweißvermehrung, einer Erniedrigung des Albumi-Quotienten und einem positiven beta-Lipoproteinnachweis im Liquor in ein transsudatives Liquorsyndrom einzuordnen ist. Sowohl die alpha-1- als auch die alpha-2-Fraktion sind in je 2 von 24 Fällen (=ca.8%) erhöht, eine Erhöhung der Serum-alpha-1-Fraktion in einem der beiden Fälle und eine Erhöhung der Serum-alpha-2-Fraktion in den beiden anderen Fälle legt hier eine dysproteinämische Genese nahe. Aus der Reihe der Mittelgruppenglobuline ist lediglich die beta-Globulinfraktion in einem der 24 Fälle (=ca.4%) erhöht. Die gamma-Globulinfraktion ist ebenfalls in nur einem der 24 Fälle erhöht, was bei einem erhöhten gamma-Globulingehalt im Serum in Verbindung mit einer gleichzeitig bestehenden transsudativen Störung an eine transsudativ-dysproteinämische Genese denken läßt.
Die Mastixkurve zeigt in 6 Fällen eine leichte, in einem siebenten Fall eine mittelgradig ausgeprägte Linkszacke; in allen Fällen besteht eine Liquor-IgG-Konzentrationserhöhung.
Die Lactatkonzentration im Liquor zeigt in 5 von 16 untersuchten Liquores (=31%) eine Erhöhung, der Lactat-Quotient liegt in keinem dieser Fälle außerhalb des Normbereichs.

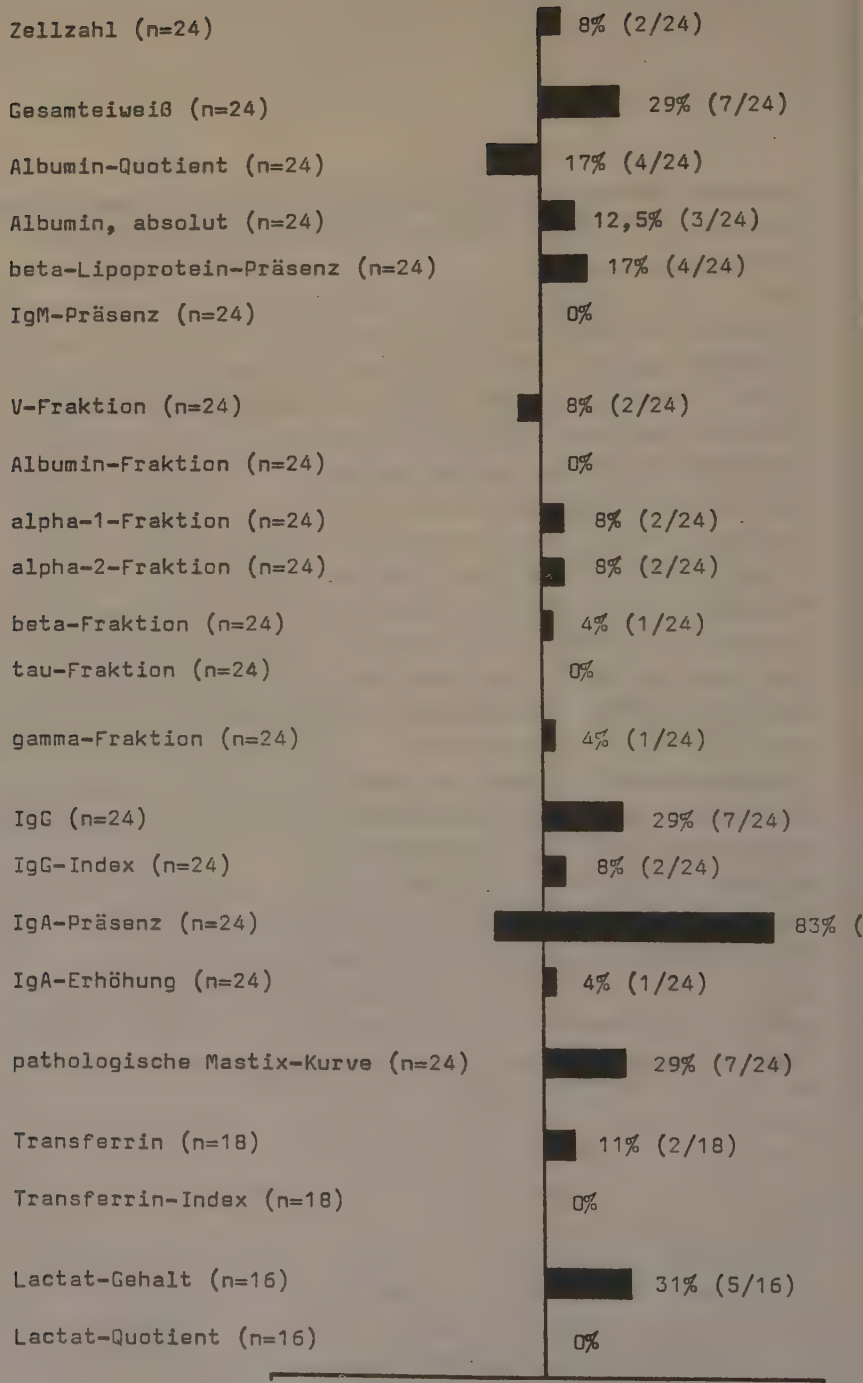
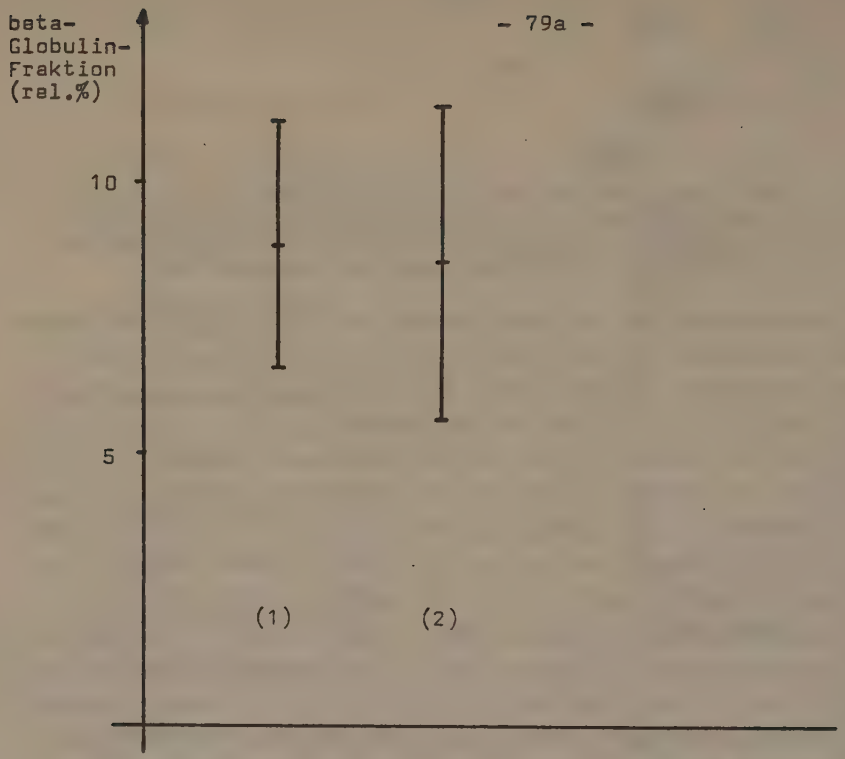


Abb.9: Die Ergebnisse der Liquoruntersuchu
bei den Fällen mit Hirnatrophien
unklarer Genese (vermutlich primäre
hirnatrophische Syndrome)

4.4.7 Das Verhalten der beta- und tau-Fraktion der Liquorelektrophorese (Mittelgruppenglobuline), des Liquor-Transferrins sowie der V-Fraktion der Liquorelektrophorese in der Gesamtgruppe der Hirnatrophien

Zur Überprüfung der Befunde früherer Untersuchungen, nach denen sich in der Mehrzahl der Fälle von Hirnatrophien eine beta-Globulinerhöhung in der Liquorelektrophorese nachweisen ließ (vgl. Kap. 1.2.2), wurde für die Gesamtheit aller untersuchten Fälle mit Hilfe des t-Tests ein statistischer Vergleich zwischen den hier ermittelten Werten für die Mittelgruppenglobuline der Liquorelektrophorese (beta- und tau-Globulinfraktion), für die Konzentration des Transferrins als wichtigster Komponente der Mittelgruppenglobuline und für die Werte der V-Fraktion der Liquorelektrophorese als Indikator einer Hirnschrankenfunktionsstörung einerseits und andererseits den entsprechenden Werten, die in der Vergleichsgruppe der neurologisch-organisch gesunden Patienten (= Normalkollektiv) gefunden wurden, durchgeführt. Zur Prüfung der Verteilungsfunktion wurde zuvor ein chi^2-Anpassungstest durchgeführt. Hierbei konnte die Nullhypothese einer Normalverteilung bei einem Signifikanzniveau von alpha= 0,05 (=5%) nicht verworfen werden, so daß bei einem Fehler 2.Art eine Normalverteilung angenommen werden kann, die zur Durchführung des t-Tests berechtigt.
Bei dem mit Hilfe des t-Test durchgeführten statistischen Vergleich zwischen dem gesamten Hirnatrophie-Kollektiv und dem Normalkollektiv organneurologisch gesunder Vergleichspatienten konnte beim Signifikanzniveau alpha=0,025 (=2,5%) für die beta-Globulinfraktion der Liquorelektrophorese eine signifikante Erniedrigung gefunden werden, jedoch zeigten weder die tau-Globulinfraktion der Liquorelektrophorese noch die Liquor-Transferrinkonzentration einen signifikanten Unterschied zu den Vergleichswerten; die V-Fraktion war im Hirnatrophie-Kollektiv andererseits ebenfalls signifikant erniedrigt (vgl. hierzu die Abb. 10 bis 13).

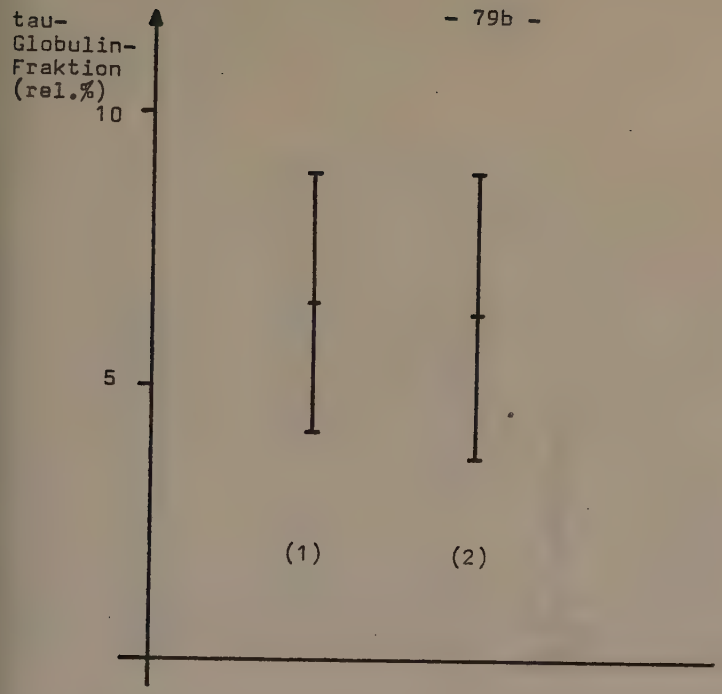


(1): Normalkollektiv: $\bar{x} = 8,82$
$s_x = 1,10$
$n = 67$

(2): Gesamtgruppe der Hirnatrophien: $\bar{x} = 8,34$
$s_x = 1,36$
$n = 98$

Abb.10: Das Verhalten der beta-Globulinfraktion der Liquorelektrophorese in der Gesamtgruppe der Hirnatrophie im Vergleich zum organneurologisch gesunden Patientenkollektiv

Im statistischen Vergleich (t-Test) ist der Unterschied der Höhe der beta-Globulinfraktion zwischen beiden Gruppen bei alpha=0,025 (=2,5%) signifikant.

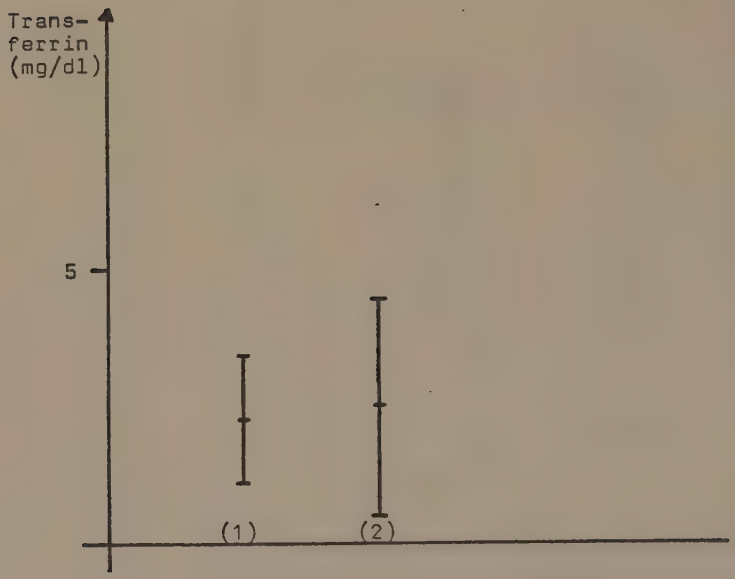


(1): Normalkollektiv: $\bar{x} = 6,58$
$s_x = 1,18$
$n = 67$

(2): Gesamtgruppe der Hirnatrophien: $\bar{x} = 6,29$
$s_x = 1,32$
$n = 98$

Abb.11: Das Verhalten der tau-Globulinfraktion der Liquorelektrophorese in der Gesamtgruppe der Hirnatrophien im Vergleich zum organneurologisch gesunden Patientenkollektiv

Im statistischen Vergleich (t-Test) ist der Unterschied der Höhe der tau-Globulinfraktion zwischen beiden Gruppen bei alpha=0,025 (=2,5%) nicht signifikant.

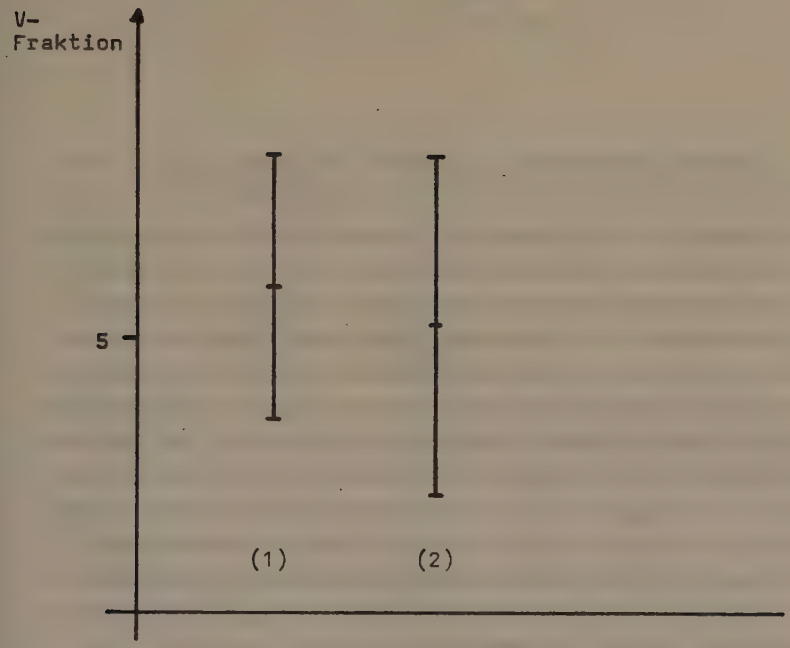


(1): Normalkollektiv: $\bar{x} = 2,24$
$s_x = 0,59$
$n = 44$

(2): Gesamtgruppe der Hirnatrophien: $\bar{x} = 2,46$
$s_x = 0,98$
$n = 76$

Abb.12: Das Verhalten des Liquor-Transferrins in der Gesamtgruppe der Hirnatrophien im Vergleich zum organneurologisch gesunden Patientenkollektiv

Im statistischen Vergleich (t-Test) ist der Unterschied der Höhe der Liquor-Transferrinkonzentration zwischen beiden Gruppen bei alpha=0,025 (=2,5%) nicht signifikant.



(1): Normalkollektiv: $\bar{x} = 6,01$
$s_x = 1,21$
$n = 67$

(2): Gesamtgruppe der Hirnatrophien: $\bar{x} = 5,30$
$s_x = 1,55$
$n = 98$

Abb.13: Das Verhalten der V-Fraktion der Liquorelektrophorese in der Gesamtgruppe der Hirnatrophien im Vergleich zum organneurologisch gesunden Patientenkollektiv

Im statistischen Vergleich (t-Test) ist der Unterschied der Höhe der V-Fraktion zwischen beiden Gruppen bei alpha=0,025 (=2,5%) signifikant.

4.5 Liquorveränderungen in Abhängigkeit von Lokalisation und Schweregrad der Hirnatrophie

Als nächster Punkt soll untersucht werden, ob sich aus den gewonnenen Meßwerten eine Abhängigkeit der Höhe der im Liquor gemessenen einzelnen Parameter vom Ausmaß des Hydrocephalus und vom Schwerpunkt der Hirnatrophie ablesen läßt. In diesem Zusammenhang ist es von besonderem Interesse, ob sich auch mit der heute angewandten Untersuchungsmethode der Liquorelektrophorese auf Celluloseacetatfolie die noch zur Zeit der Anwendung der Papierelektrophorese gewonnenen Befunde einer bei schwerpunktmäßig im Bereich der Hirnfurchen im Sinne eines Hydrocephalus externus ausgebildeten Hirnatrophie vorwiegend angetroffenen pathologischen beta-Globulinerhöhung (DELANK,1957; HABECK,1960b; SCHMIDT,1962) oder einer bei schwerpunktmäßig im Bereich der inneren liquorführenden Räume im Sinne eines Hydrocephalus internus ausgebildeten Hirnatrophie vorwiegend angetroffenen pathologischen alpha-2-Globulinerhöhung (DELANK, 1957) bzw. einer pathologischen gamma-Globulinerhöhung (HABECK, 1960b; SCHMIDT,1962) bestätigen lassen.
Der Frage, ob auch im hier vorliegenden Patientengut eine Beziehung zwischen dem Ausmaß des Hydrocephalus und den Ergebnissen der Liquoruntersuchungen nachweisbar ist, soll sowohl in zeichnerischer wie in rechnerischer Weise (mit Hilfe der linearen Regression) nachgegangen werden.
Zur zeichnerischen Darstellung wurden in einem Koordinatensystem die entsprechenden Meßergebnisse gegeneinander aufgetragen. Darüber hinaus wurden rechnerisch die Gleichungen für die beiden möglichen Regressionsgeraden bestimmt und aus den so erhaltenen Werten der empirische Korrelationskoeffizient berechnet. Zur Prüfung des Korrelationskoeffizienten hinsichtlich seiner statistischen Signifikanz wurde ein Signifikanzniveau von 1% (=0,01) festgelegt[1].
Die Regressionsgeraden wurden in die zeichnerischen Darstellungen

1) Dazu wurde die Tafel aus: E.Weber: Grundlagen der biologischen Statistik, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena,1972, S.642 verwendet.

übernommen. Es sind nur diejenigen zeichnerischen Darstellungen abgebildet, deren zugehöriger Korrelationskoeffizient beim angegebenen Signifikanzniveau (1%) sich als statistisch signifikant erwies. Insgesamt konnte in nur 5 Fällen ein beim o.g. Signifikanzniveau wahrscheinlicher Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Hydrocephalus und den Ergebnissen der Liquoruntersuchungen gefunden werden. In 4 Fällen handelt es sich dabei um Konstellationen aus der ätiologischen Untergruppe mit chronischem Alkoholabusus, im fünften Fall findet sich ein linearer Zusammenhang in der beschriebenen Weise in der ätiologischen Untergruppe mit Encephalomyelitis disseminata.
Im folgenden seien die Gleichungen der Regressionsgeraden, der jeweilige Wert des Korrelationskoeffizienten sowie der Stichprobenumfang tabellarisch aufgeführt.

1) Encephalomyelitis disseminata
   Korrelation Ventrikeltaille/tau-Fraktion

   $y = 0{,}23x + 2{,}25$
   $x = 1{,}83y + 5{,}34$

   $r = 0{,}65$

   $n = 17$

2) chronischer Alkoholabusus
   Korrelation Ventrikeltaille/Albumin-Fraktion

   $y = -1{,}03x + 75{,}57$
   $x = -0{,}37y + 38{,}06$

   $r = -0{,}62$

   $n = 18$

3) chronischer Alkoholabusus
   Korrelation Ventrikeltaille/gamma-Globulinfraktion

   $y = 0{,}36x + 3{,}71$
   $x = 1{,}09y + 5{,}84$

   $r = 0{,}63$

   $n = 18$

4) chronischer Alkoholabusus
Korrelation 3.Ventrikel/gamma-Globulinfraktion

$y = 0,9\ x + 3,76$
$x = 0,67y + 0,11$

$r = 0,77$

$n = 18$

5) chronischer Alkoholabusus
Korrelation 3.Ventrikel/tau-Fraktion

$y = 0,5\ x + 3,3$
$x = 0,97y + 0,22$

$r = 0,7$

$n = 18$

Tabelle 5: Gleichungen der Regressionsgeraden und Werte der jeweiligen Korrelationskoeffizienten zur Prüfung einer Abhängigkeit der Ergebnisse der Liquoruntersuchungen von Lokalisation und Schweregrad der Hirnatrophie
(vgl. hierzu auch die Abb. 14 bis 18)

Eine negative Korrelation zwischen den Meßwerten für die Weite der Ventrikeltaille und den Meßwerten für die Höhe der Albumin-Fraktion der Liquorelektrophorese, d.h. eine Abnahme der Werte für die Albumin-Fraktion mit steigender Weite der Ventrikelräume in Höhe der Ventrikeltaille läßt sich in der Untergruppe mit chronischem Alkoholabusus verzeichnen; in den anderen vier Fällen bestehen positive Korrelationen zwischen den Parametern. So nimmt, ebenfalls in der Untergruppe mit chronischem Alkoholabusus, die Höhe der gamma-Globulinfraktion sowohl mit der Weite der Ventrikeltaille als auch mit der Weite des 3.Ventrikels signifikant zu, die Höhe der tau-Fraktion der Liquorelektrophorese steigt ebenfalls mit der Weite des 3.Ventrikels an. In der Untergruppe mit Encephalomyelitis disseminata besteht eine positive Korrelation zwischen der Weite der Ventrikeltaille und der Höhe der tau-Fraktion in der Liquorelektrophorese.

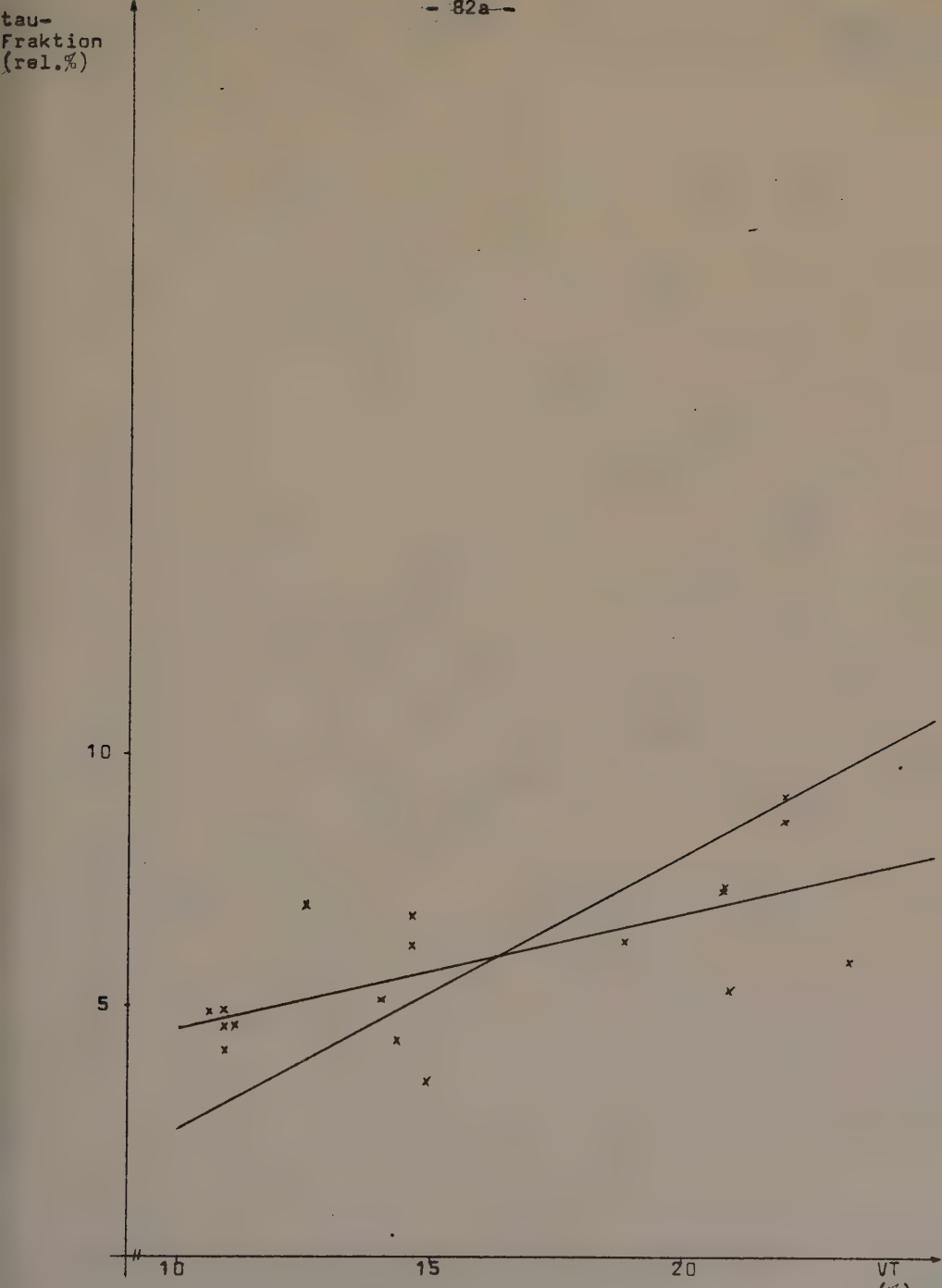


Abb.14: Encephalomyelitis disseminata
Korrelation Ventrikeltaille/tau-Fraktion

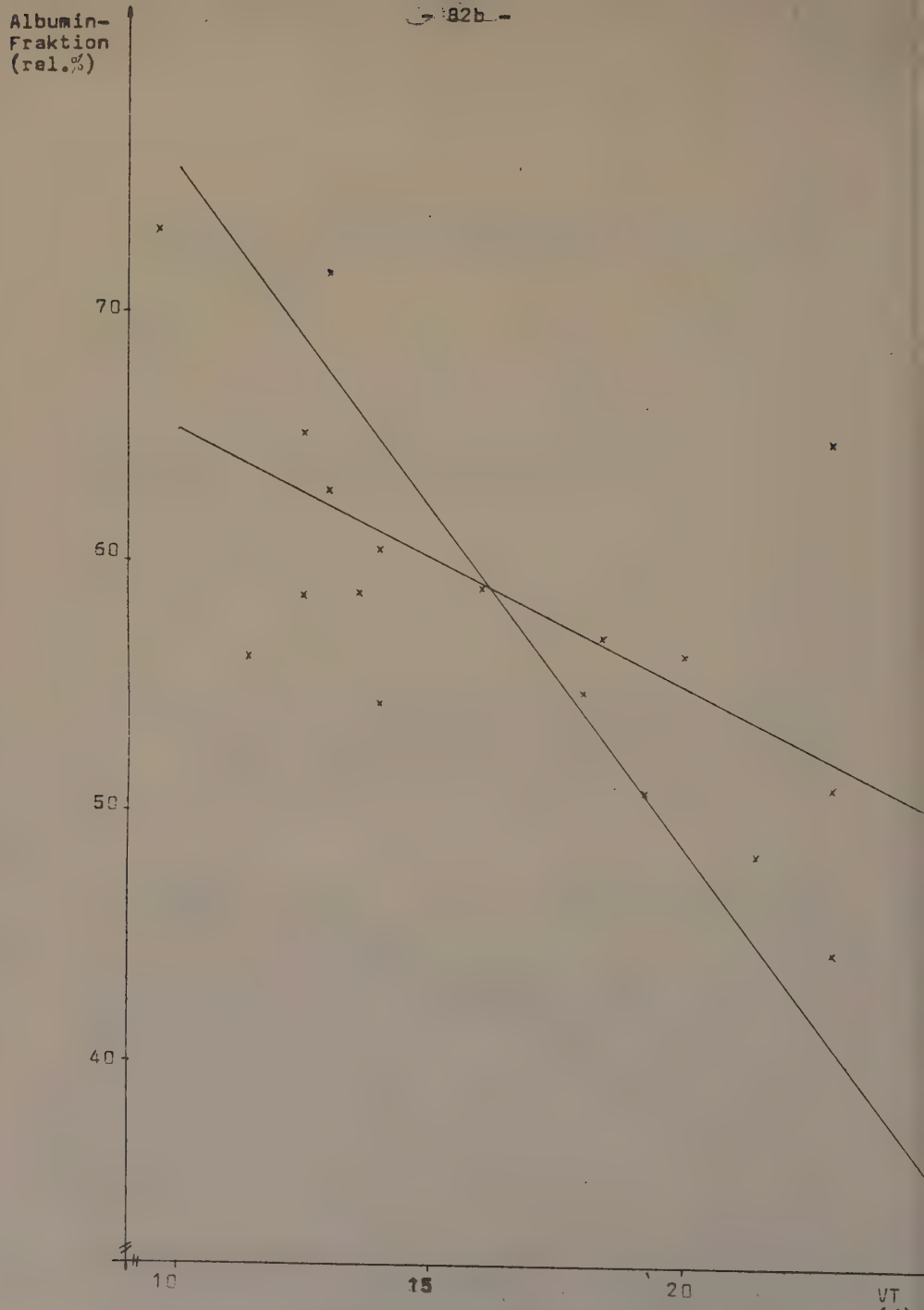


Abb.15: chronischer Alkoholabusus
Korrelation Ventrikeltaille/Albumin-Fraktion

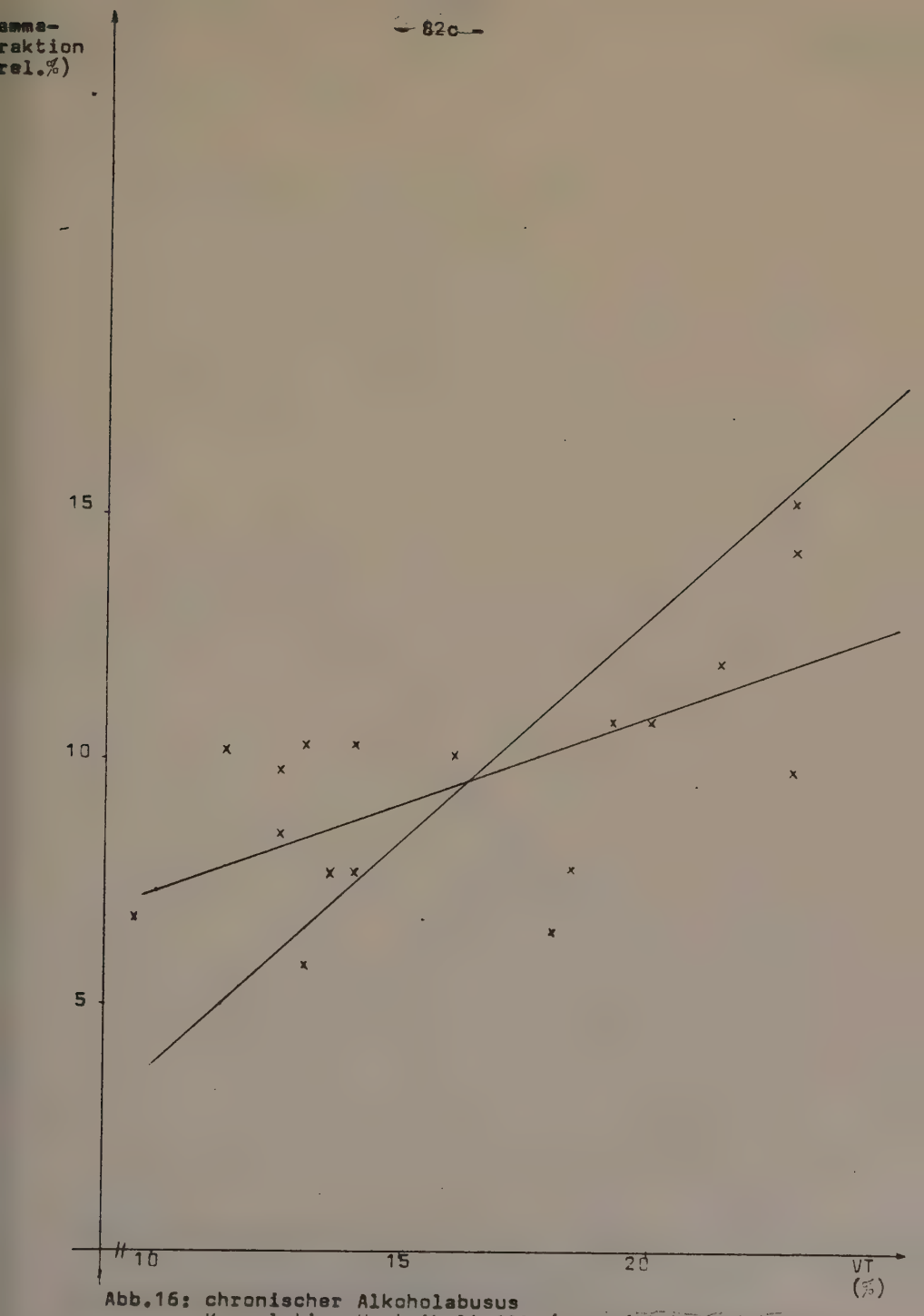


Abb.16: chronischer Alkoholabusus
Korrelation Ventrikeltaille/gamma-Globulinfraktion

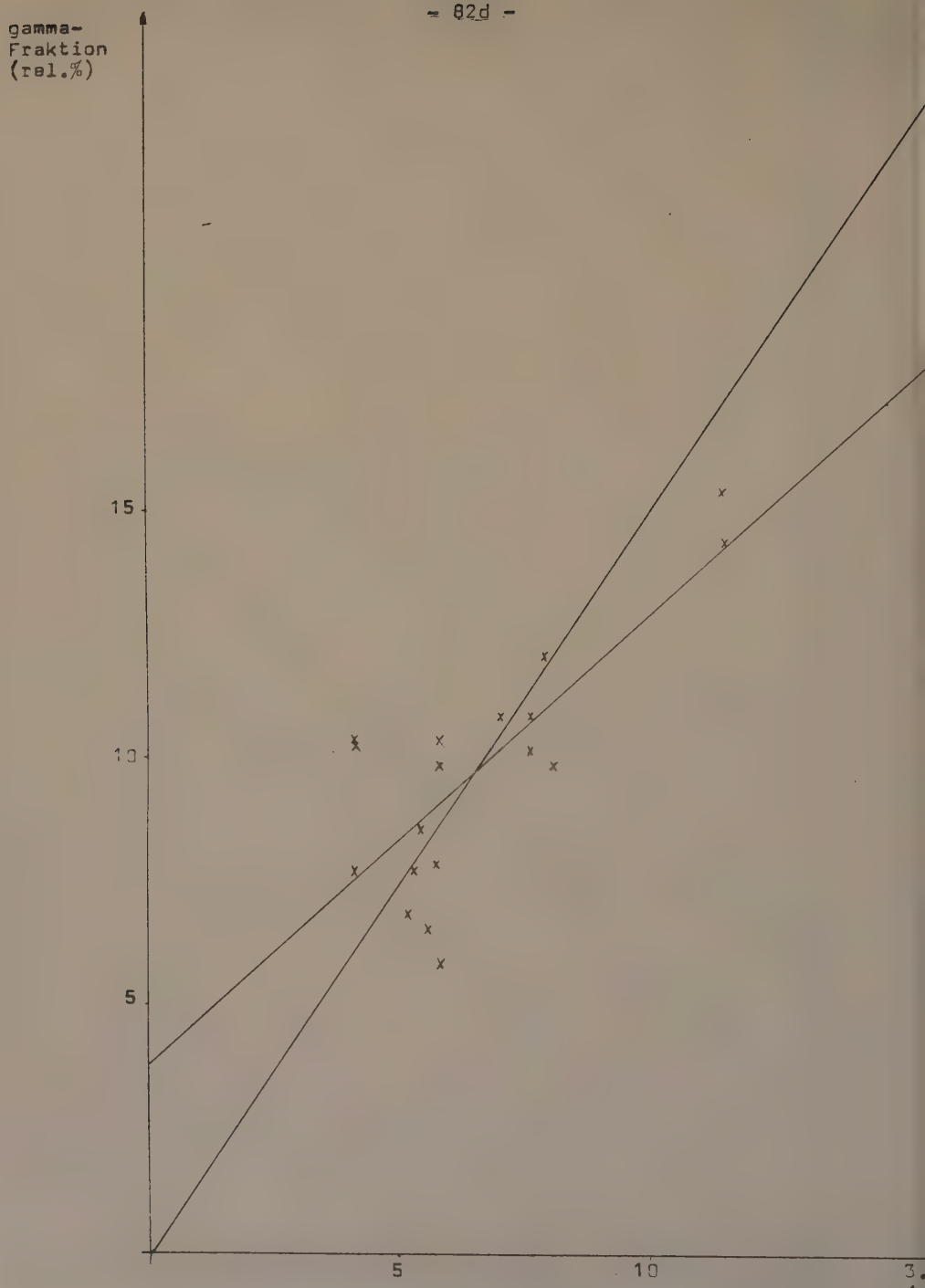


Abb.17: chronischer Alkoholabusus
Korrelation 3.Ventrikel/gamma-Globulinfraktion

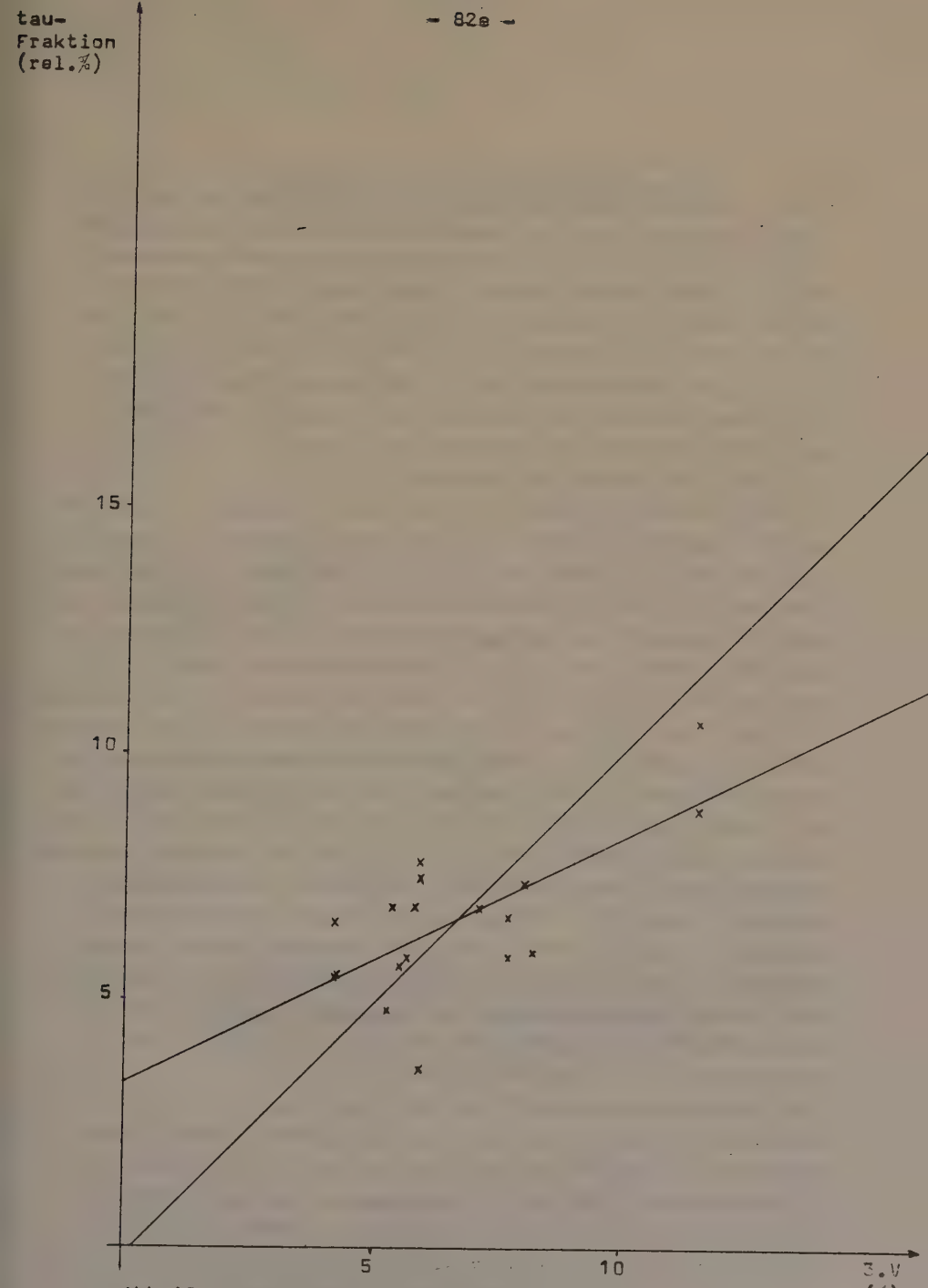


Abb.18: chronischer Alkoholabusus
Korrelation 3.Ventrikel/tau-Globulinfraktion

4.6 Der Schweregrad der Hirnatrophie in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

Wie bereits in Kap.1.1.7.1 dieser Arbeit dargestellt, deuten Befunde verschiedener Autoren (SJAASTAD u. LÖNNUM,1966; INGRAM et al.,1974; WRIGHT u. SPINK,1974; BARRON et al.,1976; HAHN u. RIM,1976; HAUG,1977; BECKER et al.,1979) darauf hin, daß mit dem Fortschreiten des Alters ein - allerdings interindividuell verschieden ausgeprägter - stetiger Nervenzellverlust einhergeht, der zu einem in höherem Alter deutlich werdenden Substanzverlust des Gehirns führt.
Vor dem Hintergrund dieser Befunde soll untersucht werden, ob auch in dem hier vorliegenden Patientenkollektiv im Querschnitt eine Beziehung zwischen dem Alter der Patienten und dem Schweregrad des Hydrocephalus nachweisbar ist. Zur Prüfung einer solchen Abhängigkeit der Weite der liquorführenden Räume von der Höhe des Alters wurden, wie im vorangegangenen Abschnitt, ein zeichnerischer und ein rechnerischer Weg gewählt, indem wiederum in einem Koordinatensystem die Werte für das Alter des einzelnen Patienten gegen die bei ihm gewonnenen Meßwerte für die Parameter der Liquorraumweite aufgetragen wurden, nach Berechnung der Gleichungen der beiden Regressionsgeraden diese in die Darstellung aufgenommen wurden und mit Hilfe der aus dem Gleichungen erhaltenen Werte der empirische Korrelationskoeffizient berechnet wurde. Zur Prüfung des Korrelationskoeffizienten hinsichtlich seiner statistischen Signifikanz wurde wiederum ein Signifikanzniveau von 1% (=0,01) festgelegt. Es sind auch hier nur die zeichnerischen Darstellungen abgebildet, deren zugehöriger Korrelationskoeffizient sich beim o.g. Signifikanzniveau als statistisch signifikant erwies.
Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Alters und der Weite der liquorführenden Räume ist beim angegebenen Signifikanzniveau für die Weite der Ventrikeltaille, für die Weite des 3.Ventrikels und für die Hirnfurchenweite wahrscheinlich. Lediglich eine signifikante Beziehung zwischen der maximalen Vorderhornweite und der Höhe des Alters besteht nicht.

Im folgenden seien die Gleichungen der Regressionsgeraden, der jeweilige Wert des Korrelationskoeffizienten sowie der Stichprobenumfang tabellarisch aufgeführt:

1) Korrelation Alter/Ventrikeltaille

$y = 0,11x + 11,05$
$x = 0,76y + 35,96$

$r = 0,29$

$n = 88$

2) Korrelation Alter/3.Ventrikel

$y = 0,06x + 3,56$
$x = 1,98y + 35,62$

$r = 0,34$

$n = 88$

3) Korrelation Alter/Hirnfurchenweite

$y = 1,37x + 25,28$
$x = 0,09y + 40,56$

$r = 0,34$

$n = 86$

Tabelle 6: Gleichungen der Regressionsgeraden und Werte der jeweiligen Korrelationskoeffizienten zur Prüfung einer Abhängigkeit der Ergebnisse der Liquorraumweitenmessungen vom Alter der Patienten (vgl. hierzu auch die Abb. 19 bis 21)

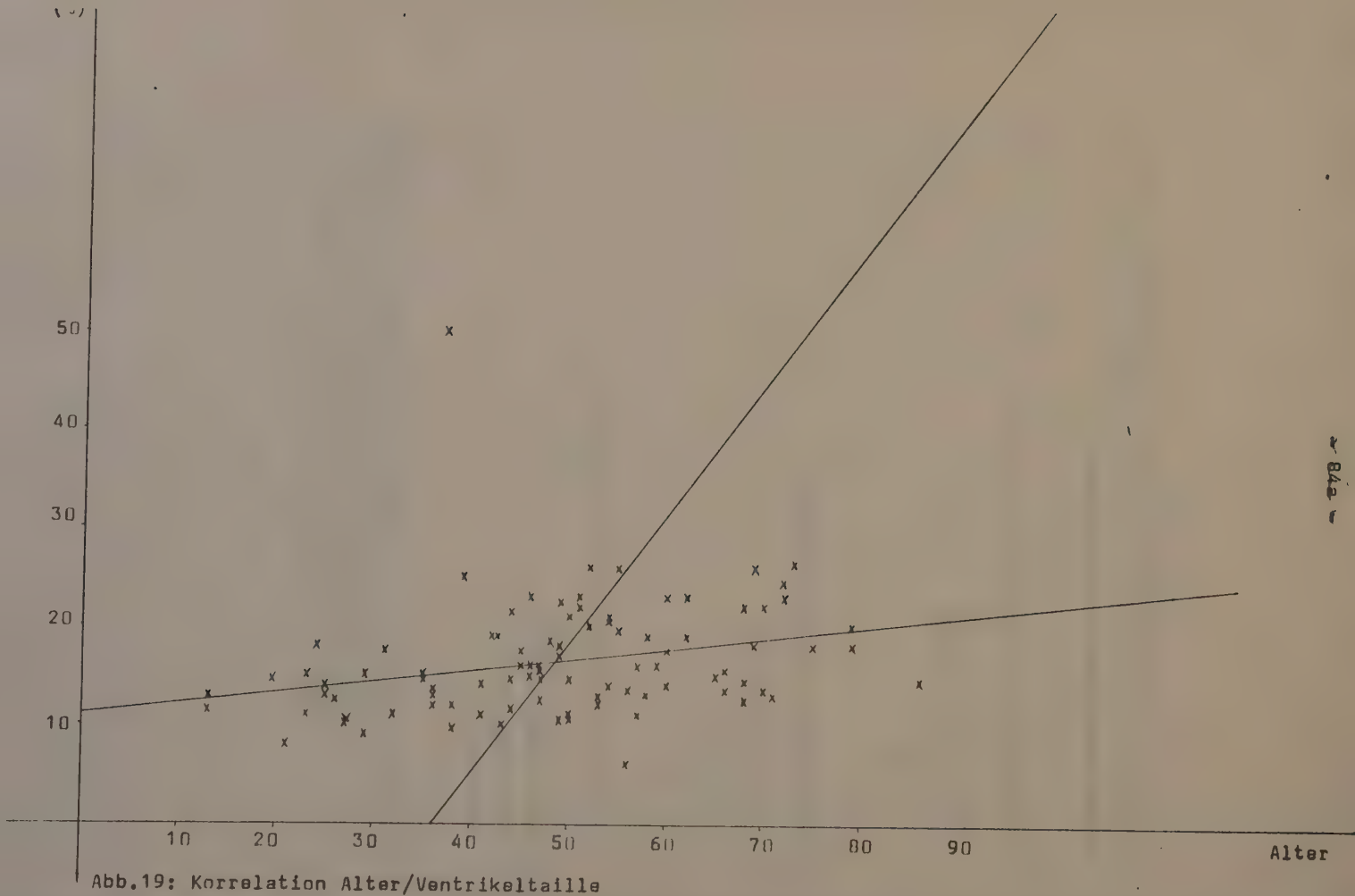


Abb.19: Korrelation Alter/Ventrikeltaille

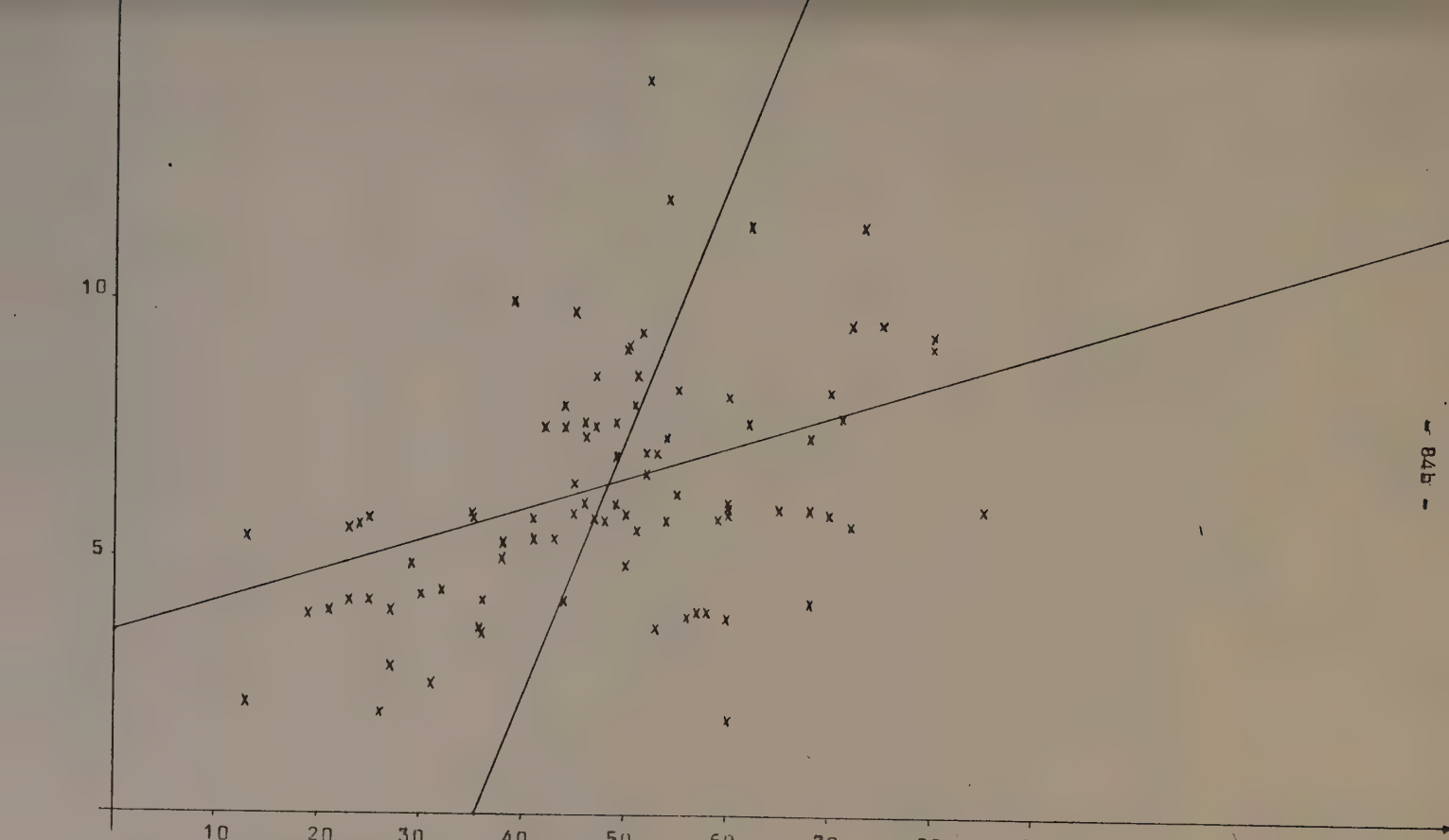


Abb.20: Korrelation Alter/3.Ventrikel

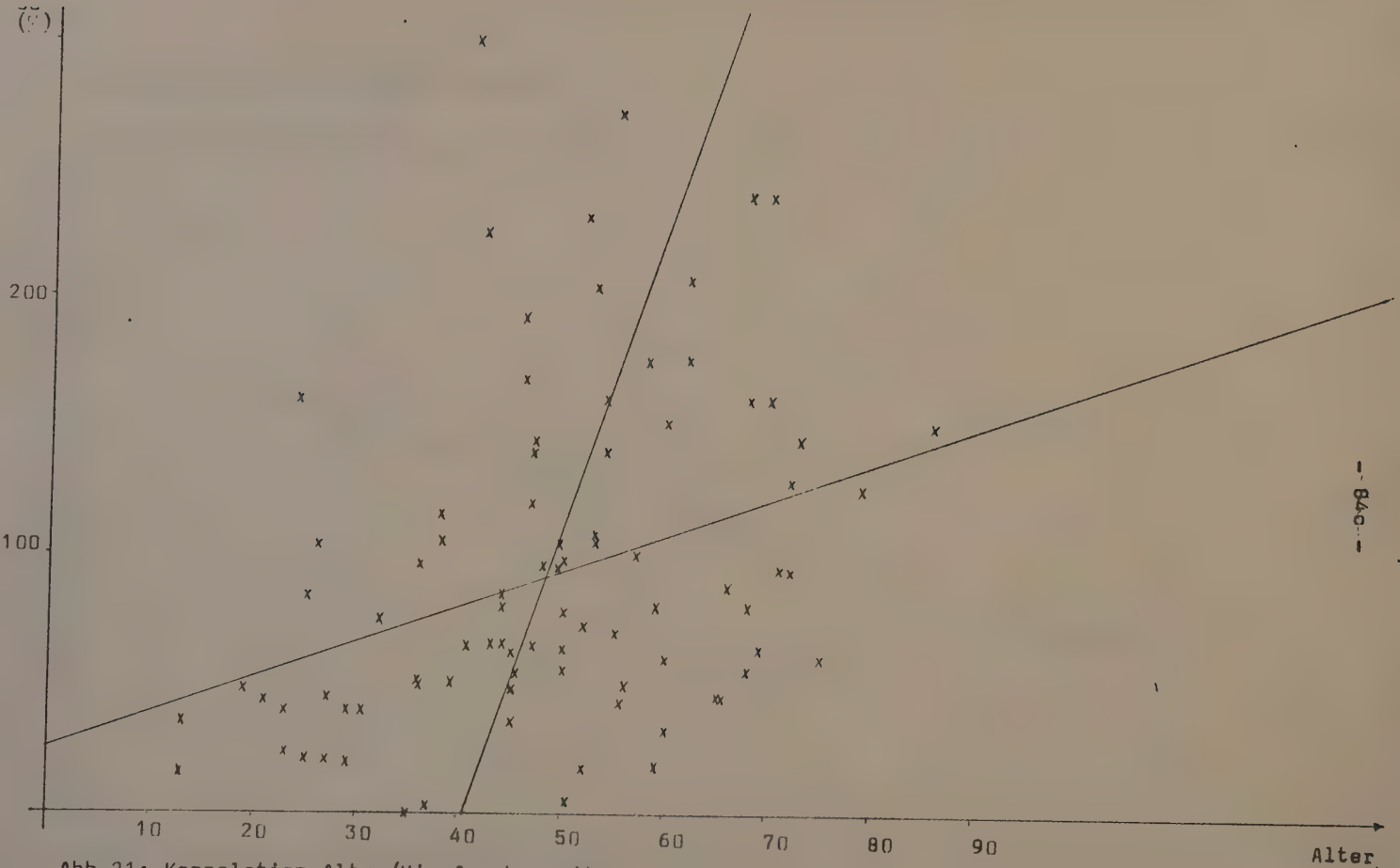
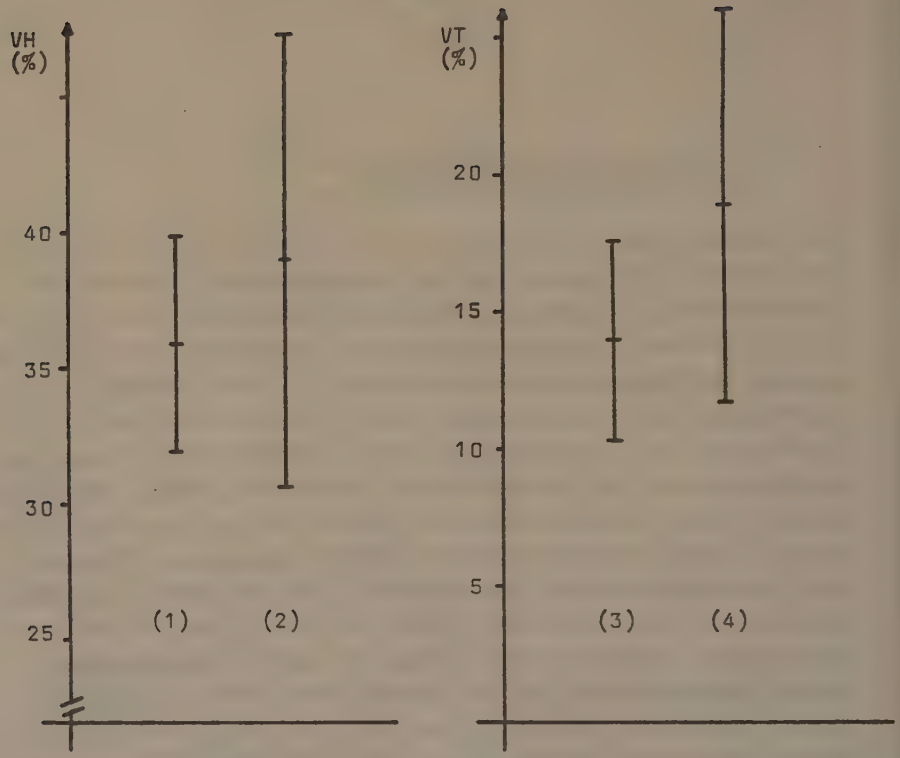


Abb.21: Korrelation Alter/Hirnfurchenweite

4.7 Hirnorganisches Psychosyndrom und Schweregrad der Hirnatrophie

Als weitere Frage soll anhand des vorliegenden Patientenkollektivs untersucht werden, ob sich Zusammenhänge zwischen hirnorganischen psychopathologischen Auffälligkeiten und dem Ausmaß des Hydrocephalus nachweisen lassen. Zu diesem Zweck wurde das gesamte Patientenkollektiv aufgeteilt in eine Teilgruppe mit hirnorganischen Veränderungen, d.h. Störungen der mnestischen Funktionen, der Orientierung und des Affekts und in eine Vergleichsgruppe, der die Patienten zugeordnet wurden, die keine oder nur leichtgradige Auffälligkeiten im psychopathologischen Befund boten. Sodann wurden für beide Teilgruppen Mittelwert und Standardabweichung der Parameter für die Weite der Liquorräume berechnet und diese statistisch mit Hilfe des t-Tests miteinander verglichen. (In einem in bereits beschriebener Weise durchgeführten chi^2-Anpassungstest konnte wiederum Normalverteilung angenommen werden.) Das Signifikanzniveau für den t-Test wurde auf einen Wert von 2,5% (=0,025) festgelegt. Bei dieser Signifikanzberechnung erwies sich der Unterschied des Schweregrades der Hirnatrophie zwischen beiden nach psychopathologischen Kriterien gebildeten Teilgruppen, gemessen an den Werten der Parameter für die Ventrikel- und Hirnfurchenweiten, als beim angegebenen Signifikanzniveau statistisch signifikant. (vgl. hierzu die Abb. 22 und 23)



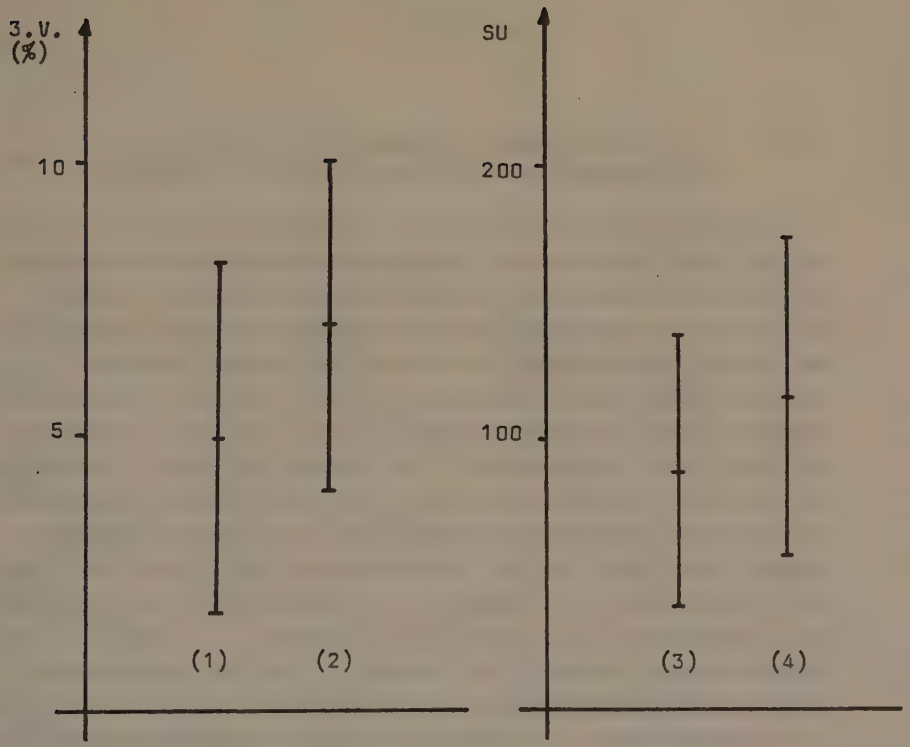
VH: (1): Teilgruppe ohne hirnorganisches Psychosyndrom:
$\bar{x}$ = 35,88
s_x = 3,89
n = 45

(2): Teilgruppe mit hirnorganischem Psychosyndrom:
$\bar{x}$ = 38,98
s_x = 8,11
n = 41

VT: (3): Teilgruppe ohne hirnorganisches Psychosyndrom:
$\bar{x}$ = 13,87
s_x = 3,53
n = 45

(4): Teilgruppe mit hirnorganischem Psychosyndrom:
$\bar{x}$ = 18,94
s_x = 7,09
n = 41

Abb.22: Statistischer Vergleich der Parameter der maximalen Vorderhornweite (VH) und der minimalen Weite in Höhe der Ventrikeltaille (VT) der Teilgruppe mit hirnorganischem Psychosyndrom und der Vergleichsgruppe ohne hirnorganisches Psychosyndrom.
Im statistischen Vergleich (t-Test) ist der Unterschied zwischen (1) und (2) sowie zwischen (3) und (4) beim Signifikanzniveau 2,5% (=0,025) signifikant.



3.V.: (1): Teilgruppe ohne hirnorganisches Psychosyndrom:

$\bar{x}$ = 5,14
s_x = 3,23
n = 45

(2): Teilgruppe mit hirnorganischem Psychosyndrom:

$\bar{x}$ = 7,15
s_x = 3,10
n = 41

SU: (3): Teilgruppe ohne hirnorganisches Psychosyndrom:

$\bar{x}$ = 78,6
s_x = 58,34
n = 45

(4): Teilgruppe mit hirnorganischem Psychosyndrom:

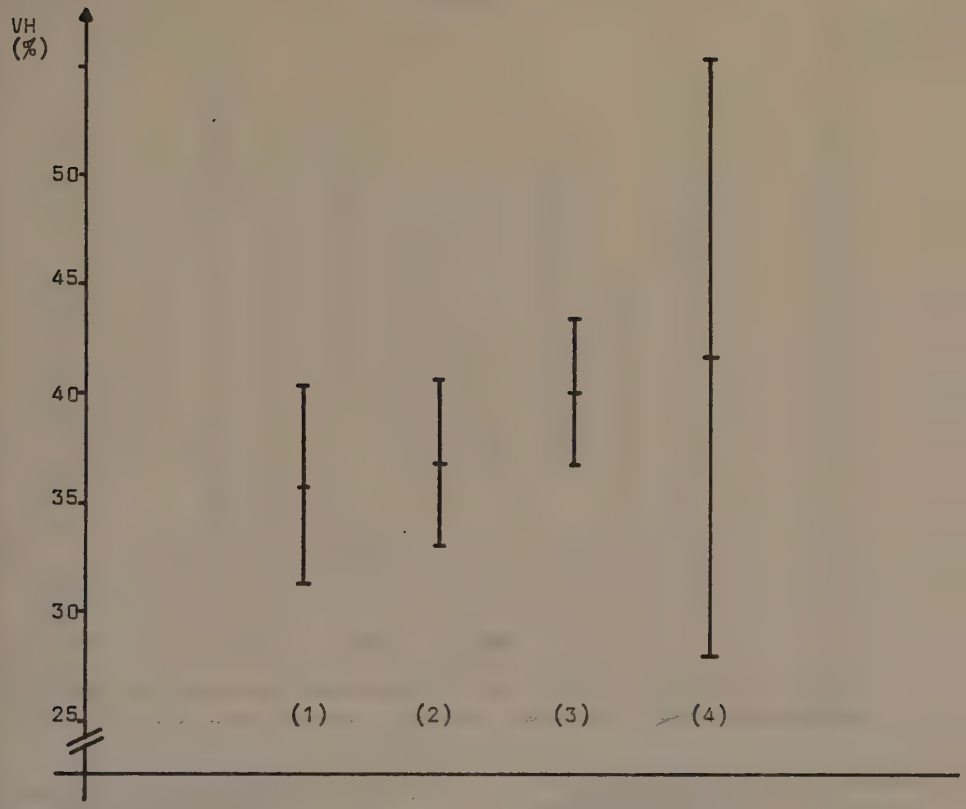
$\bar{x}$ = 106,96
s_x = 68,13
n = 41

Abb.23: Statistischer Vergleich der Parameter der maximalen Weite des 3.Ventrikels (3.V.) und der Hirnfurchenweite der Teilgruppe mit hirnorganischem Psychosyndrom und der Vergleichsgruppe ohne hirnorganisches Psychosyndrom.
Im statistischen Vergleich (t-Test) ist der Unterschied zwischen (1) und (2) sowie zwischen (3) und (4) beim Signifikanzniveau 2,5% (=0,025) signifikant.

4.8 Der elektroencephalographische Befund in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hirnatrophie

Als weiterem Problem soll einem Zusammenhang zwischen den bei den Patienten gewonnenen elektroencephalographischen Befunden und dem Schweregrad der Hirnatrophie nachgegangen werden. Dazu wurde das gesamte Patientenkollektiv in eine Teilgruppe mit einem unauffälligen EEG-Befund und in drei weitere mit pathologischem EEG, einerseits in Form eines ein- oder beidseitigen (hier überwiegend temporobasal lokalisierten) Herdbefunds, eines Herdbefunds in Verbindung mit einer Allgemeinveränderung und andererseits in Form einer Allgemeinveränderung leichten oder schwereren Grades allein aufgeteilt. Darüber hinaus wurde eine fünfte Teilgruppe gebildet, deren EEG einen grenzwertig zum Pathologischen hin veränderten Befund aufwies. Von insgesamt 94 EEGs waren 43 unauffällig (=ca.46%), 28 (ca.31%) zeigten einen grenzwertigen Befund, 9 (=ca.9%) wiesen einen (vornehmlich temporobasalen) Herdbefund auf, 5 (=ca.5%) zeigten einen Herdbefund in Verbindung mit einer Allgemeinveränderung und 9 der EEGs (=ca.9%) zeigten lediglich eine Allgemeinveränderung. Insgesamt waren 23 EEGs (=ca.24%) als eindeutig pathologisch anzusehen.
Für diese nach unterschiedlichem EEG-Befund gebildeten Teilgruppen wurden nun wiederum Mittelwert und Standardabweichung der Parameter für die Weite der Liquorräume berechnet, nachdem zuvor die beiden Teilgruppen mit einem Herdbefund bzw. einem Herdbefund in Verbindung mit einer Allgemeinveränderung zu einer Teilgruppe zusammengefaßt worden waren; sodann wurden die so gewonnenen Werte der beiden Teilgruppen mit pathologischem EEG-Befund und der Teilgruppe mit grenzwertigem EEG-Befund mit den Werten der Teilgruppe mit normalem EEG-Befund statistisch mit Hilfe des t-Tests verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auch in diesen Fällen auf 2,5% (=0,025) festgelegt[1)].
Eine statistisch signifikant größere Weite der liquorführenden

1) Eine sinnvolle Durchführung des chi^2-Anpassungstests konnte auf Grund der kleinen Stichprobenumfänge nicht durchgeführt werden. Eine Anwendung des t-Tests erschien bei dem recht hoch angesetzten Signifikanzniveau von 2,5% dennoch möglich.



(1): Teilgruppe mit unauffälligem EEG:

$\bar{x}$ = 35,91
s_x = 4,49
n = 43

(2): Teilgruppe mit grenzwertig pathologischem EEG-Befund:

$\bar{x}$ = 36,8
s_x = 3,69
n = 28

gegenüber (1) bei alpha=2,5 nicht signifikant erhöht

(3): Teilgruppe mit pathologischem EEG (Herd,AV):

$\bar{x}$ = 40,18
s_x = 3,36
n = 14

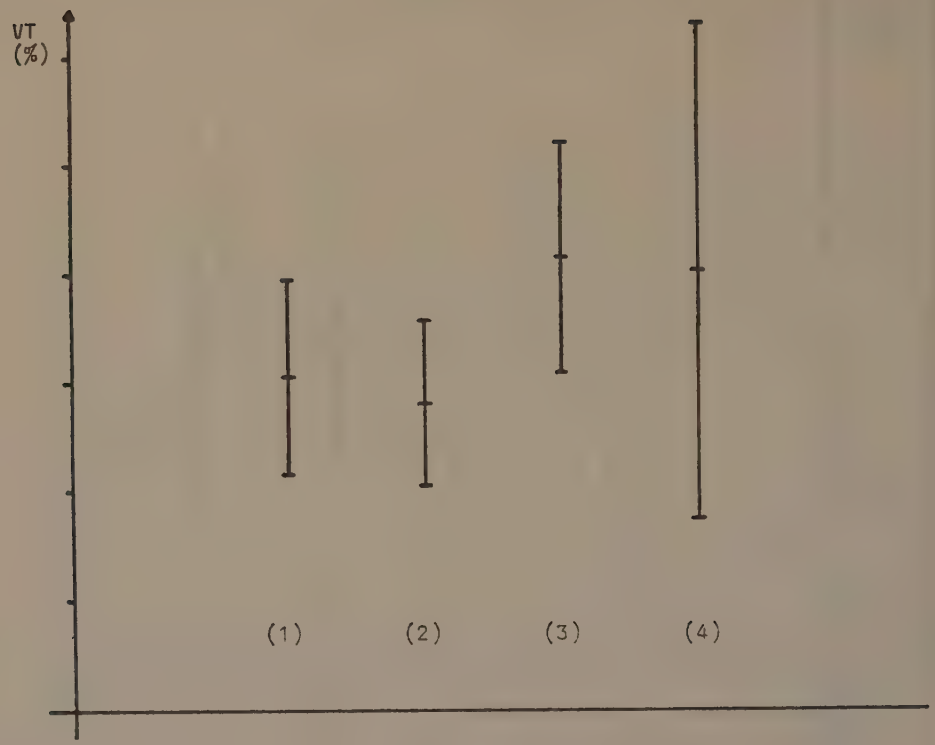
gegenüber (1) bei alpha= 2,5% signifikant erhöht

(4): Teilgruppe mit pathologischem EEG (nur AV):

$\bar{x}$ = 41,95
s_x = 14,02
n = 9

gegenüber (1) bei alpha= 2,5% signifikant erhöht

Abb.24: Die Parameter für die Weite der Liquorräume bei unterschiedlichem EEG-Befund.
Hier: maximale Vorderhornweite (VH)
Im statistischen Vergleich wurden die Teilgruppen (2), (3) u. (4) mit Teilgruppe (1) mit Hilfe des t-Tests verglichen.



(1): Teilgruppe mit unauffälligem EEG:

$\bar{x}$ = 15,34
s_x = 4,47
n = 43

(2): Teilgruppe mit grenzwertig pathologischem EEG-Befund

$\bar{x}$ = 14,13
s_x = 3,53
n = 28

gegenüber (1) bei alpha=2 nicht signifikant verände

(3): Teilgruppe mit pathologischem EEG (Herd,AV):

$\bar{x}$ = 20,66
s_x = 5,25
n = 14

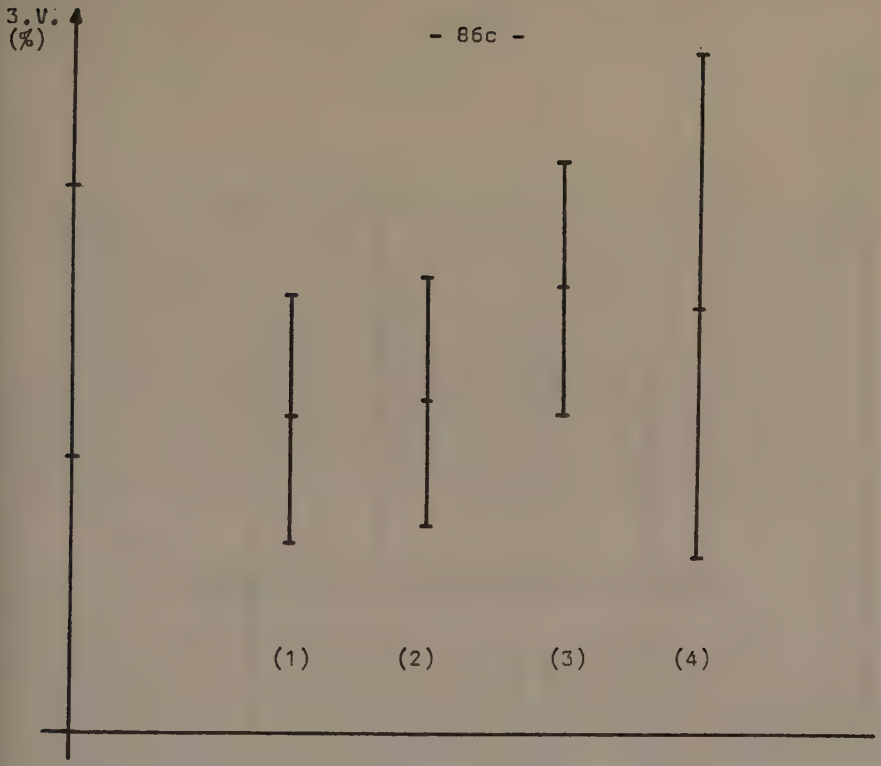
gegenüber (1) bei alpha= 2,5% signifikant erhöht

(4): Teilgruppe mit pathologischem EEG (nur AV):

$\bar{x}$ = 19,93
s_x = 11,13
n = 9

gegenüber(1) bei alpha= 2,5% signifikant erhöht

Abb.25: Die Parameter für die Weite der Liquorräume bei unterschiedlichen EEG-Befunden.
Hier: Ventrikeltaille (VT)
Im statistischen Vergleich wurden die Teilgruppen (2), (3) und (4) mit Teilgruppe (1) mit Hilfe des t-Tests verglichen.



(1): Teilgruppe mit unauffälligem EEG:

$\bar{x}$ = 5,74
s_x = 2,26
n = 43

(2): Teilgruppe mit grenzwertig pathologischem EEG-Befund:

$\bar{x}$ = 6,02
s_x = 2,21
n = 28

gegenüber (1) bei alpha=2,5% nicht signifikant erhöht

(3): Teilgruppe mit pathologischem EEG (Herd,AV):

$\bar{x}$ = 8,16
s_x = 2,29
n = 14

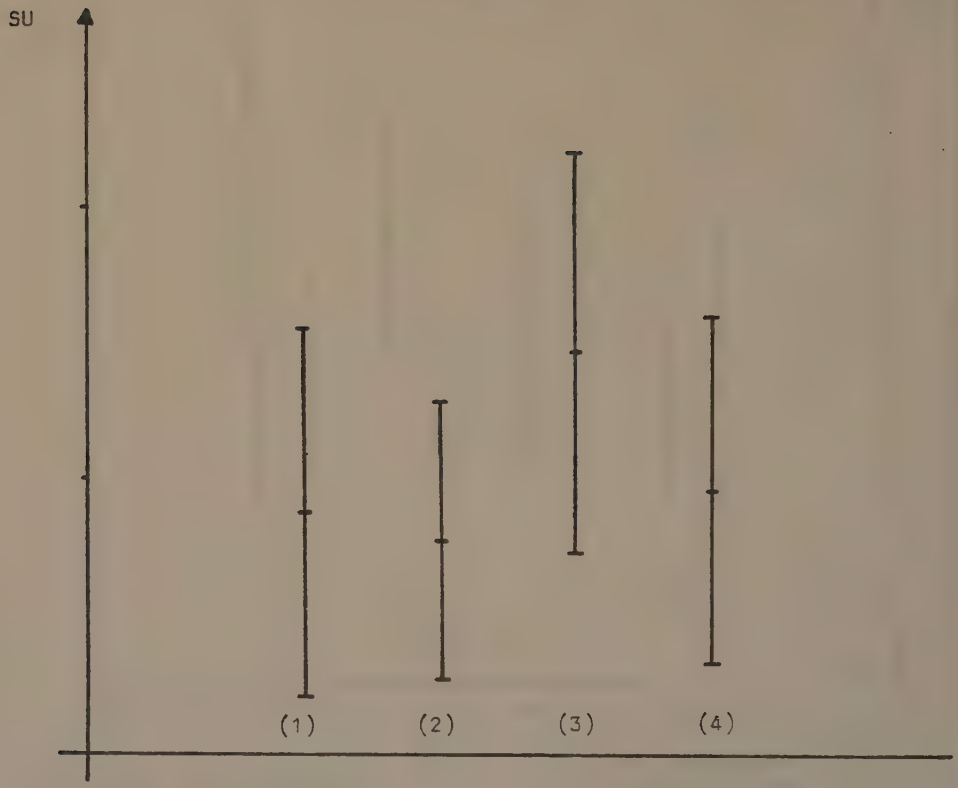
gegenüber (1) bei alpha= 2,5% signifikant erhöht

(4): Teilgruppe mit pathologischem EEG (nur AV):

$\bar{x}$ = 7,83
s_x = 4,53
n = 9

gegenüber (1) bei alpha=2,5% nicht signifikant erhöht

Abb.26: Die Parameter für die Weite der Liquorräume bei unterschiedlichen EEG-Befunden.
Hier: 3.Ventrikel (3.V.)
Im statistischen Vergleich wurden die Teilgruppen (2), (3) und (4) mit Teilgruppe (1) mit Hilfe des t-Tests verglichen.



(1): Teilgruppe mit unauffälligem EEG:

$\bar{x}$ = 87,6
s_x = 66,9
n = 43

(2): Teilgruppe mit grenzwertig pathologischem EEG-Befund:

$\bar{x}$ = 81,3
s_x = 53,4
n = 28

gegenüber (1) bei alpha=2, nicht signifikant veränder

(3): Teilgruppe mit pathologischem EEG (Herd,AV):

$\bar{x}$ = 146,2
s_x = 73,5
n = 14

gegenüber (1) bei alpha= 2,5% signifikant erhöht

(3): Teilgruppe mit pathologischem EEG (nur AV):

$\bar{x}$ = 96,7
s_x = 62,8
n = 9

gegenüber (1) bei alpha=2, nicht signifikant erhöht

Abb.27: Die Parameter für die Weite der Liquorräume bei unterschiedlichen EEG-Befunden.
Hier: Hirnfurchen (SU)
Im statistischen Vergleich wurden die Teilgruppen (2), (3) und (4) mit Teilgruppe (1) mit Hilfe des t-Tests verglichen.

Räume läßt sich im Vergleich zur Teilgruppe mit normalem EEG-Befund für die maximale Vorderhornweite und für die Ventrikeltaille sowohl in der Teilgruppe mit Herdbefund wie auch in der Teilgruppe mit einer Allgemeinveränderung, für den 3.Ventrikel und für die Hirnfurchenweite jedoch nur in der Teilgruppe mit Herdbefund nachweisen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Parametern für die Weite der Liquorräume der Teilgruppe mit grenzwertigem EEG-Befund und denen der Teilgruppe mit normalem EEG-Befund besteht nicht (vgl. hierzu Abb. 24 bis 27).

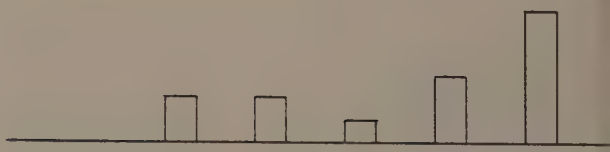
4.9 EEG-Befund und Liquorbefund mit und ohne Progredienzerscheinungen der Hirnatrophie

Zuletzt sei die Häufigkeitsverteilung pathologischer bzw. normaler EEG- und Liquorbefunde unter dem Gesichtspunkt des Verlaufs der Hirnatrophie dargestellt. Zu diesem Zweck wurden anhand von computertomographischen Verlaufskontrollen und - wo diese nicht durchgeführt werden konnten - anhand von klinisch-anamnestischen Daten zwei Fallgruppen gebildet, für die entweder eine Progredienz oder ein Stillstand der Hirnatrophie angenommen werden konnte. Die Fälle, die auf Grund fehlender computertomographischer Verlaufskontrollen bzw. auf Grund nicht ausreichender klinisch-anamnestischer Daten den genannten Fallgruppen nicht zugeordnet werden konnten, wurden zu einer dritten Fallgruppe zusammengefaßt. Außerdem wurde die ätiologische Untergruppe mit Encephalomyelitis disseminata als eigenständige Fallgruppe beibehalten, da eine Progredienz dieser Erkrankung in allen hier vorliegenden Fällen nachweisbar war und die MS fast regelmäßig mit einem charakteristischen Liquorbefund einhergeht, der das Ergebnis dieser Untersuchung einseitig verfälscht hätte.
Zur Fallgruppe ohne Progredienz der Hirnatrophie gehören 10 Patienten; 9 dieser Patienten stammen aus der ätiologischen Untergruppe mit Residualschäden, bei dem zehnten Patienten, der zur ätiologischen Untergruppe mit vermutlich primärer Hirnatrophie gehört, ließ sich ebenfalls ein Stillstand der Hirnatrophie nachweisen.

Die Fallgruppe mit progredientem hirnatrophischem Prozeß umfaßt insgesamt 28 Patienten. Davon gehören je 12 Fälle zur ätiologischen Untergruppe mit cerebrovaskulärer Erkrankung bzw. zur Untergruppe mit chronischem Alkoholabusus und 4 weitere zur Untergruppe mit vermutlich primärer Hirnatrophie.
Von den verbleibenden 56 Patienten gehören 40 der Fallgruppe an, für die eine Progredienz bzw. ein Stillstand der Hirnatrophie nicht sicher nachweisbar war, weitere 16 Patienten gehören zur Gruppe mit Encephalomyelitis disseminata.
In Abb 28 und 29 sind für die 10 Fälle mit stationärem hirnatrophischem Krankheitsbild, für die 40 Fälle, in denen nicht sicher entschieden werden kann, ob eine Progredienz oder ein Stillstand der Hirnatrophie vorliegt, für die 28 Fälle mit sicherer Progredienz der Hirnatrophie (bei denen demnach ein hirnatrophischer Prozeß vorliegt) sowie für die 16 Fälle mit Encephalomyelitis disseminata als eigenständige Fallgruppe die Häufigkeiten normaler, grenzwertiger und pathologischer EEG-Befunde dargestellt. Die pathologischen EEG-Befunde sind nach den Kriterien "Alltemeinveränderung", "Herdbefund" sowie gemeinsamem Auftreten von "Herdbefund und Allgemeinveränderung" aufgeschlüsselt, wobei die Herdbefunde überwiegend einen temporobasalen Schwerpunkt aufweisen.
Darüber hinaus sind in denselben Abbildungen die Häufigkeiten pathologischer, grenzwertiger und normaler Liquorbefunde in Beziehung zu den entsprechenden EEG-Befunden gesetzt, wobei von jedem Patienten nur ein Liquorbefund berücksichtigt wurde. Diese Abbildungen wurden zur besseren Verdeutlichung durch eine inhaltlich kongruente, jedoch vom Aspekt her modifizierte zusätzliche Darstellung (Abb. 30 und 31) mit einem Schwerpunkt auf einer genaueren Differenzierung der Liquorbefunde ergänzt, insbesondere, um hierdurch zu versuchen, bei der Interpretation der Beziehungen zwischen EEG-Befund, Liquorbefund und Verlauf der Hirnatrophie darüber eine Aussage zu machen, ob sich aus der Synopsis von EEG-Befund und Liquorbefund eine sicherere Aussage über die Progredienz einer Hirnatrophie ableiten läßt, als sie aus dem EEG- bzw. Liquorbefund allein möglich wäre (vgl. hierzu Abb. 30 und 31 mit Abb 28 und 29).

	EEG: Herdbefund und Allgemeinveränderung	EEG: Herdbefund	EEG: Allgemeinveränderung	EEG: grenzwertig	EEG: nicht pathologisch
stationäres hirnatrophisches Krankheitsbild	0	0	1	2	7
unauffälliger Liquorbefund	0	0	1	1	5
Liquor-Grenzbefund	0	0	0	1	2
pathologischer Liquorbefund	0	0	0		
Progredienz unbestimmt	1	3	2	16	18
unauffälliger Liquorbefund	0	2	0	8	8
Liquor-Grenzbefund	0	0	0	0	2
pathologischer Liquorbefund	1	1	2	8	8

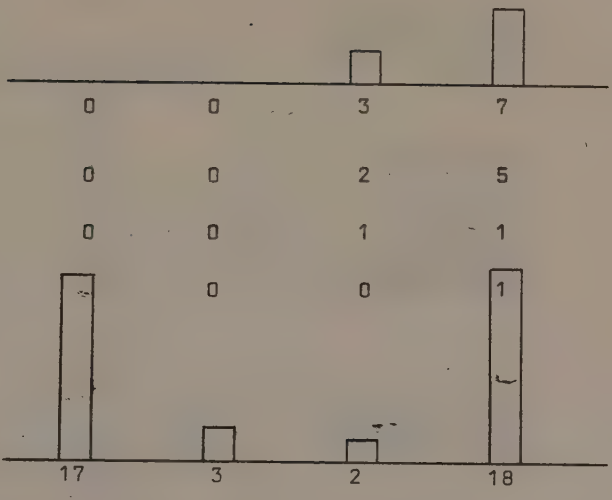
Abb.28: EEG- und Liquorbefund in Abhängigkeit vom Verlauf der Hirnatrophie



	EEG: Herdbefund und Allgemeinveränderung	EEG: Herdbefund	EEG: Allgemeinveränderung	EEG: grenzwertig	EEG: nicht pathologisch
progredienter hirnatrophischer Prozeß	4	4	2	6	12
unauffälliger Liquorbefund	0	1	0	2	4
Liquor-Grenzbefund	1	0	0	1	2
pathologischer Liquorbefund	3	3	2	3	6

Encephalomyelitis disseminata	0	2	4	4	6
unauffälliger Liquorbefund	0	1	0	0	0
Liquor-Grenzbefund	0	0	0	0	0
pathologischer Liquorbefund	0	1	4	4	6

Abb.29: EEG- und Liquorbefund in Abhängigkeit vom Verlauf der Hirnatrophie



	Liquor: pathologischer Befund (transsudatives/immunreaktives Syndrom)	Liquor: isolierte Lactaterhöhung	Liquor: grenzwertig	Liquor: unauffällig
stationäres hirnatrophisches Krankheitsbild	0	0	3	7
unauffälliger EEG-Befund	0	0	2	5
EEG-Grenzbefund	0	0	1	1
pathologischer EEG-Befund	0	0	0	1
Progredienz unbestimmt	17	3	2	18
unauffälliger EEG-Befund	6	2	2	8
EEG-Grenzbefund	7	1	0	8
pathologischer EEG-Befund	4	0	0	2

Abb.30: EEG- und Liquorbefund in Abhängigkeit vom Verlauf der Hirnatrophie

	Liquor: pathologischer Befund (transsudatives/immunreaktives Syndrom)	Liquor: isolierte Lactaterhöhung	Liquor: grenzwertig	Liquor: unauffällig
progredienter hirnatrophischer Prozeß	14	3	4	7
unauffälliger EEG-Befund	5	1	2	4
EEG-Grenzbefund	3	0	1	2
pathologischer EEG-Befund	6	2	1	1
Encephalomyelitis disseminata	14	1	0	1
unauffälliger EEG-Befund	6	0	0	0
EEG-Grenzbefund	3	1	0	0
pathologischer EEG-Befund	5	0	0	1

Abb.31: EEG- und Liquorbefund in Abhängigkeit vom Verlauf der Hirnatrophie

	EEG-Befund:		Liquor-Befund:		EEG- u. Liquor-Befund	
	pathologisch	normal	pathologisch	normal	pathologisch	normal
progredienter hirnatrophischer Prozeß (=100%)	36%	43%	61%	25%	29%	14%
Encephalomyelitis disseminata (=100%)	38%	38%	94%	6%	31%	0%
stationäres hirnatrophisches Krankheitsbild (=100%)	10%	70%	0%	70%	0%	50%
Progredienz unbestimmt (=100%)	15%	45%	50%	45%	10%	20%

	progredienter hirnatrophischer Prozeß	stationäres hirnatrophisches Krankheitsbild	Progredienz unbestimmt
EEG-Befund:			
pathologisch (=100%)	59%	6%	35%
normal (=100%)	32%	19%	49%
Liquor-Befund:			
pathologisch (=100%)	46%	0%	54%
normal (=100%)	22%	22%	56%
Liquor- u. EEG-Befund:			
pathologisch (=100%)	67%	0%	33%
normal (=100%)	24%	29%	47%

Abb.32: EEG- und Liquorbefund in Abhängigkeit vom Verlauf der Hirnatrophie

In Abb. 32 sind die "Rohdaten" aus Abb. 28 bis 31 in ihren wesentlichen Punkten in Prozentwerten zusammengefaßt. Im oberen Teil der Abbildung sind die Häufigkeiten pathologischer bzw. normaler EEG-, Liquor- und kombinierter EEG- und Liquorbefunde in den 4 Fallgruppen aufgeführt. Die Zahl der einer jeden Fallgruppe angehörenden Patienten wurde =100% gesetzt, die Prozentzahlen sagen aus, wie hoch der Anteil der Patienten an der jeweiligen Fallgruppe mit einem pathologischen bzw. normalen EEG-, Liquor- oder kombinierten EEG- und Liquorbefund ist. Die Differenz der Prozentwerte zu 100% entspricht der Häufigkeit grenzwertiger Befunde, die in diese Abbildung nicht aufgenommen wurden. Grenzwertige EEG-Befunde sind solche mit nicht sicherem Herdbefund bzw. noch nicht eindeutiger Allgemeinveränderung, grenzwertige Liquorbefunde weisen lediglich dysproteinämische Veränderungen des Liquoreiweißbilds auf unter Ausschluß exsudativer, transsudativer und/oder immunreaktiver Liquorveränderungen und unter Ausschluß einer pathologischen Erhöhung des Liquor-Lactatgehalts. Aus dem unteren Teil der Abbildung 32 geht hervor, welcher prozentuale Anteil der Gesamtheit aller in dieser Arbeit gewonnener pathologischer bzw. normaler EEG-, Liquor- bzw. kombinierter EEG- und Liquorbefunde mit Ausnahme derer, die der Fallgruppe mit Encephalomyelitis disseminata angehören, auf die einzelnen nach den Kriterien einer Progredienz bzw. eines Stillstands der Hirnatrophie gebildeten Fallgruppen entfällt.

4.9.1 Häufigkeiten pathologischer EEG- und Liquorbefunde in den nach den Kriterien einer Progredienz bzw. eines Stillstands der Hirnatrophie gebildeten Fallgruppen

In der Fallgruppe mit sicher progredientem hirnatrophischem Prozeß einschließlich der Fälle mit Encephalomyelitis disseminata läßt sich in 16 der insgesamt 44 Fälle (=36%) ein pathologisches EEG, sei es in Form eines Herdbefunds, einer Allgemeinveränderung oder einer Kombination aus beidem, nachweisen.

Unter Ausschluß der Fälle mit Encephalomyelitis disseminata liegt der Anteil pathologischer EEGs an der Fallgruppe mit progredientem hirnatrophischem Prozeß bei 10 von 28 Fällen, was einem prozentualen Anteil von ebenfalls 36% entspricht; ein pathologischer Liquorbefund, sei es in Form eines transsudativen oder immunreaktiven Liquorsyndroms oder einer isolierten Lactaterhöhung, findet sich in 17 der 28 Fälle mit progredientem hirnatrophischem Prozeß (=61%). Ein gleichzeitiger Nachweis eines pathologischen EEGs und eines pathologischen Liquorbefunds gelingt in 8 der 28 Fälle (=29%) (vgl. hierzu Abb. 29 und 31 sowie Abb. 32).
In der Fallgruppe mit Encephalomyelitis disseminata tritt in 6 der 16 Fälle ein pathologisches EEG auf (=38%); ein pathologischer Liquorbefund läßt sich in 15 der 16 Fälle erheben (=94%). Ein gleichzeitiger Nachweis eines pathologischen EEGs und eines pathologischen Liquorbefunds gelingt in 5 der 16 Fälle (=31%) (vgl. hierzu Abb. 29 und 31 sowie Abb. 32).
In der Fallgruppe mit sicherem Stillstand der Hirnatrophie (= stationäres hirnatrophisches Krankheitsbild) findet man dagegen in nur 1 der 10 Fälle (=10%) ein pathologisches EEG, ein pathologischer Liquorbefund läßt sich in keinem der Fälle nachweisen (vgl. hierzu Abb. 28 und 30 sowie Abb. 32).
In jenen 40 Fällen, bei denen weder eine Progredienz noch ein Stillstand der Hirnatrophie sicher nachweisbar waren, nimmt der Anteil pathologischer EEG-Befunde mit 6 von 40 Fällen (=15%) eine Mittelstellung ein; ein pathologischer Liquorbefund ist in 20 Fällen (50%) nachweisbar. Ein gemeinsames Auftreten eines pathologischen EEG-Befunds und eines pathologischen Liquorbefunds findet sich bei lediglich 4 Fällen (=10%) (vgl. hierzu Abb. 28 und 30 sowie Abb. 32).

4.9.2 Häufigkeiten unauffälliger EEG- und Liquorbefunde in den nach den Kriterien einer Progredienz bzw. eines Stillstands der Hirnatrophie gebildeten Fallgruppen

In 7 der 10 Fälle mit stationärem hirnatrophischem Krankheitsbild, also sicherem Stillstand der Hirnatrophie, findet man einen unauffälligen EEG-Befund (=70%), in ebenfalls 7 Fällen läßt sich ein normaler Liquorbefund nachweisen (=70%). Bei 5 der 10 Patienten bestehen gleichzeitig ein unauffälliges EEG und ein normaler Liquor (=50%) (vgl. hierzu Abb. 28 und 30 sowie Abb. 32).

In der Fallgruppe mit sicherer Progredienz der Hirnatrophie einschließlich der Fälle mit Encephalomyelitis disseminata konnte in nur 18 der 44 Fälle ein völlig unauffälliger EEG-Befund erhoben werden (=41%); unter Ausschluß der Encephalomyelitis disseminata-Fälle läßt sich in 12 der 28 Fälle mit progredientem hirnatrophischem Prozeß ein EEG-Normalbefund erheben (=43%). Ein normaler Liquorbefund findet sich unter den 28 Fällen mit sicherer Progredienz der Hirnatrophie siebenmal (=25%), ein gleichzeitiger Nachweis eines normalen EEGs in Verbindung mit einem normalen Liquor gelingt in 4 der 28 Fälle (=14%) (vgl. hierzu Abb. 29 und 31 sowie Abb. 32).

In der Fallgruppe mit Encephalomyelitis disseminata tritt in 6 der 16 Fälle ein normaler EEG-Befund auf (=38%), ein normaler Liquorbefund läßt sich lediglich in 1 der 16 Fälle (6%) erheben. Ein gleichzeitiger Nachweis eines normalen Liquorbefunds in Kombination mit einem normalen EEG-Befund ist in keinem der 16 Fälle möglich (vgl. hierzu Abb. 29 und 31 sowie Abb. 32).

Die Fallgruppe mit unbestimmter Progredienz liegt mit 18 von 40 Fällen (=45%) unauffälliger EEGs im größenordnungsmäßigen Bereich der progredienten Hirnatrophien, ein normaler Liquor läßt sich hier in ebenfalls 18 der 40 Fälle (=45%) nachweisen. Die Kombination von unauffälligem EEG und unauffälligem Liquor läßt sich in 8 der 40 Fälle (=20%) nachweisen (vgl. hierzu Abb. 28 und 30 sowie Abb. 32).

4.9.3 Verteilung der Gesamtheit aller pathologischen bzw. normalen EEG-, Liquor- bzw. kombinierten EEG- und Liquorbefunde auf die Fallgruppen mit progredientem hirnatrophischem Prozeß, mit stationärem hirnatrophischem Krankheitsbild und mit unbestimmter Progredienz unter Ausnahme der Fälle mit Encephalomyelitis disseminata (vgl. hierzu Abb. 32) 1)

Geht man vom EEG-Befund und vom Liquorbefund selbst aus, so lassen sich 10 der 17 pathologischen EEGs (=59%) Fällen zuordnen, die eine Progredienz der Hirnatrophie aufweisen. Lediglich 1 pathologischer EEG-Befund gehört zur Fallgruppe mit stationärem hirnatrophischem Krankheitsbild (=6%). 6 pathologische EEG-Befunde gehören zur Fallgruppe mit unbestimmter Progredienz (=35%).
17 der 37 pathologischen Liquores lassen sich progredienten hirnatrophischen Krankheitsbildern zuordnen (=46%). Ein pathologischer Liquorbefund tritt in der Fallgruppe mit stationärem hirnatrophischem Krankheitsbild nicht auf. 20 pathologische Liquorbefunde gehören zur Fallgruppe mit unbestimmter Progredienz (54%).
Die Kombination von pathologischem EEG-Befund und pathologischem Liquorbefund läßt sich in 8 von 12 Fällen (67%) einer Progredienz zuordnen. In der Fallgruppe mit stationärem hirnatrophischem Krankheitsbild tritt lediglich bei einem Patienten ein pathologisches EEG auf, eine Kombination mit einem pathologischen Liquorbefund besteht wegen des völligen Fehlens eines pathologischen Liquors nicht. Die übrigen 4 Fälle einer Kombination von pathologischem EEG- und pathologischem Liquorbefund (=33%) findet man in der Vergleichsgruppe mit unbestimmter Progredienz.

Ein unauffälliger EEG-Befund findet sich bei Ausschluß der Fälle mit Encephalomyelitis disseminata bei insgesamt 37 Fällen. Davon entfallen 7 auf die Fallgruppe mit stationärem hirnatrophischem Krankheitsbild (=19%), der Fallgruppe mit progredientem

1) Aus dieser Betrachtung wurden die Fälle mit Encephalomyelitis disseminata ausgeklammert, da die MS - wie bereits erwähnt - beinahe regelmäßig mit einem charakteristischen pathologischen Liquorbefund einhergeht, der das Ergebnis dieses Untersuchungsteils erheblich verfälscht hätte.

hirnatrophischem Prozeß lassen sich 12 der normalen EEGs zuordnen (=32%). 18 der normalen EEGs entfallen auf die Fallgruppe mit unbestimmter Progredienz (=49%).
7 der 32 unauffälligen Liquorbefunde sind der Fallgruppe mit stationärem hirnatrophischem Krankheitsbild zuzuordnen (=22%), ebensoviele gehören zur Fallgruppe mit progredientem hirnatrophischem Prozeß (=22%). 18 der unauffälligen Liquores lassen sich der Fallgruppe mit unbestimmter Progredienz zuordnen (=56%).
Die Kombination von unauffälligem EEG und unauffälligem Liquor findet sich insgesamt siebzehnmal; davon gehören 5 Fälle der Fallgruppe mit stationärem hirnatrophischem Krankheitsbild an (=29%), 4 Fälle sind den progredienten Prozessen zuzuordnen (=24%), und der Rest von 8 Fällen (=47%) gehört zur Fallgruppe mit unbestimmter Progredienz.

5. Diskussion der Ergebnisse

5.1 Normalwerte

Da die in der Literatur angegebenen Normalwerte der Liquorparameter, bedingt durch unterschiedliche Untersuchungsmethoden, erhebliche Schwankungen aufweisen, wurde Wert darauf gelegt, aus einem eigenen genügend großen Kollektiv organneurologisch gesunder Patienten einen Fundus eigener Normalwerte zu erhalten, die dadurch, daß sie im selben Labor mit denselben Methoden die Werte des Patientenkollektivs gewonnen wurden, den großen Vorteil aufweisen, ein Höchstmaß an Vergleichbarkeit mit den Laborergebnissen der Liquores des Patientenkollektivs zu bieten. Beim Vergleich der eigenen Normalwerte (vgl. Tabelle 3) mit den in der Literatur angegebenen treten trotz gleicher angewandter Untersuchungsmethoden zum Teil erhebliche Unterschiede zutage. Zwar nähme der Versuch, Vergleichswerte aus der Literatur an dieser Stelle detailliert aufzuführen, zuviel Raum ein, doch soll zumindest kursorisch ein Überblick darüber gegeben werden, wo die hier gewonnenen Normalwerte mit den in der Literatur angegebenen deckungsgleich sind und wo sie deutlich abweichen. Zu diesem Zweck wurde folgende Literatur verwendet: SCHMIDT (1968), DELANK (1969), DELANK (1971), DELPECH u. LICHTBLAU (1972), DELANK (1972), LATERRE (1975), DELANK (1975), WEISNER et al.(1975), SCHLIEP u. FELGENHAUER (1978).
Der Gesamteiweißwert entspricht sehr genau den in der Literatur angegebenen Werten für dieselbe Methode (LOWRY) (vgl. SCHMIDT, 1968). Für die hier gewonnenen Werte der Liquorelektrophorese ergeben sich naturgemäß erhebliche Differenzen zu den noch in der älteren Literatur angegebenen Werten für die Papierelektrophorese; mit den gefundenen Werten für die Liquorelektrophorese auf Celluloseacetatfolie stimmen die hier ermittelten Werte aber recht gut überein (vgl. DELANK,1972 sowie LATERRE,1975). Im Vergleich mit den von DELANK (1969), DELANK (1971) sowie LATERRE (1975) angegebenen Werten scheint der hier ermittelte obere Grenzwert für die Liquor-IgG-Konzentration etwas zu hoch zu

liegen, es läßt sich jedoch aus den zitierten Literaturstellen nicht entnehmen, ob die dort angegebenen Grenzwerte der Spannweite einer einfachen oder doppelten Standardabweichung entsprechen. Im Vergleich mit den für die Spannweite der IgG-Konzentration im Liquor ermittelten Normalwerten, die der Veröffentlichung von WEISNER et al. (1975) zu entnehmen sind und die der doppelten Standardabweichung entsprechen, ist die im vorliegenden Normalwerte-Patientenkollektiv ermittelte Spannweite allerdings etwas größer. Auch der im vorliegenden Normalwertekollektiv ermittelte IgA-Spannweitebereich liegt mit seiner oberen Grenze über den aus der Literatur zu entnehmenden Daten (vgl. DELANK,1971; WEISNER et al.,1975; LATERRE,1975). Mit dem in der Literatur angegebenen Befund einer fehlenden Nachweisbarkeit von IgM und beta-Lipoprotein im normalen Liquor cerebrospinalis stimmen die Befunde an dem hier vorliegenden Normalwertekollektiv überein. Die bei SCHLIEP u. FELGENHAUER angegebene untere Grenze des Normalen für den Albumin-Quotienten konnte hier ebenfalls bestätigt werden. Der im eigenen Normalkollektiv ermittelte Wert für den IgG-Index lag im Vergleich zu dem von DELPECH u. LICHTBLAU (1972) gefundenen Wert dagegen in deutlich niedrigerer Höhe, so daß die obere Grenze des Normalen im Gegensatz zu dem von DELPECH u. LICHTBLAU angegebenen oberen kritischen Wert von 0,85 im eigenen Normalkollektiv bereits bei 0,56 angesetzt werden mußte. Der im eigenen Normalkollektiv ermittelte Wert für die Liquor-Transferrinkonzentration liegt im Vergleich mit dem bei LATERRE (1975) angegebenen Wert in der gleichen Größenordnung. Im Vergleich zu den von SCHMIDT (1968) und insbesondere von CONTRONI[1)] mit 0,95 - 1,79 bzw. 0,6 - 2,7 mMol/l angegebenen Spannweiten des Liquor-Lactatgehalts umfaßt der bei dem hier zur Verfügung stehenden Normalwertekollektiv ermittelte Normwertebereich den kleineren Umfang von 0,92 - 1,72 mMol/l.

1) CONTRONI,G. (Dept. Clin. Microbiol., Children's Hosp. Nat. Med. Center, Washington, D.C./USA), pers. Mitteilung, entnommen aus dem Beipackzettel zum Lactat-Monotest der Firma Boehringer Mannheim GmbH.

Die Zellzahl schließlich übersteigt in keinem der Fälle aus der Normalwertegruppe die schon seit vielen Jahrzehnten verbindlich festgelegt obere Grenze von 12/3 Zellen, an die sich die bereits erwähnte "Grauzone" noch nicht sicher pathologischer Werte bis zu 16/3 Zellen anschließt (vgl. hierzu Kap.4.4.1).

5.2 Die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen in den nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildeten Untergruppen unter kausalgenetischer Betrachtungsweise

In diesem Kapitel soll eine Einordnung der im Kapitel 4.4 beschriebenen Ergebnisse der Liquoruntersuchungen der einzelnen nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildeten Untergruppen unter kausalgenetischer Betrachtungsweise in das in Kapitel 2.2 entwickelte pathophysiologische Konzept der Liquorveränderungen erfolgen. Im Anschluß daran soll ein Vergleich früherer Untersuchungsergebnisse, die in Kapitel 1.2.2 dargestellt wurden, mit den mit Hilfe der heutigen Labormethoden gewonnenen Untersuchungsergebnissen gezogen werden und auf Unterschiede zwischen den früher und heute gewonnenen Befundkonstellationen eingegangen werden. Wie bereits in Kapitel 2.1 dargelegt, interessiert hierbei insbesondere, ob sich auch unter Verwendung der heute üblichen Untersuchungsmethodik die in Kapitel 1.2.2 beschriebenen im Zusammenhang mit einer Hirnatrophie vorherrschenden Liquorbefunde nachweisen lassen.
Ein Vergleich der für jede nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildete Untergruppe getrennt erfolgten Darstellungen der Ergebnisse der Liquoruntersuchungen verdeutlicht schon im Überblick, daß zwischen diesen trotz eines ähnlichen Schweregrades der Hirnatrophie (vgl. Tabelle 4) in den einzelnen Untergruppen erhebliche Unterschiede in Häufigkeit und Ausprägung der Liquorbefunde bestehen, so daß von vornherein eine gemeinsame Darstellung aller Liquoruntersuchungsergebnisse allein unter dem allgemeinen Kriterium "Hirnatrophie" nicht sinnvoll erscheint. Offenbar besteht eine nur geringe, wenn nicht gar keine Abhängigkeit der Liquorbefunde von dem Symptom "Hirnatrophie" selbst,

gibt es doch eine Untergruppe (Residualschäden), die trotz durchweg stärkerer Hydrocephalus-Ausbildung abgesehen von einzelnen auf dysproteinämische Einflüsse zurückzuführenden Störungen praktisch durchgehend unauffällige Liquorbefunde aufweist. In eben dieser Untergruppe besteht in keinem Fall eine Pleocytose bis auf einen einzigen - grenzwertigen - Befund lassen sich keine weiteren Hinweise auf eine transsudative Störung fassen, in keinem der untersuchten Fälle läßt sich eine autochthone IgG-Bildung nachweisen und in nur einem Fall besteht ein Hinweis auf eine Störung des Lactat-Metabolismus.
Demgegenüber weisen die anderen Untergruppen zum Teil recht erhebliche und häufige Liquorveränderungen auf. Bis auf die Fälle mit einer Encephalomyelitis disseminata scheint dabei der Befund einer Pleocytose aber auch hier eine ganz untergeordnete Rolle zu spielen, denn eine solche besteht mit Ausnahme der MS-Fälle in nur 1 von 75 Fällen als eindeutig pathologischer Befund und in weiteren 5 von 75 Fällen als grenzwertiger Befund im Bereich zwischen 13/3 und 16/3 Zellen. Lediglich in den Fällen mit Encephalomyelitis disseminata lassen sich in 8 der 20 Liquores (=40%) erhöhte Zellzahlen nachweisen, was etwa dem in der Literatur angegebenen Wert entspricht (MEYER-RIENECKER,1972).
Ein transsudatives Liquorsyndrom in Folge einer Permeabilitätszunahme des Hirnschrankensystems, das sich, wie in Kapitel 2.2.3 bereits ausführlich dargestellt, im Liquoreiweißbild an einer Erniedrigung des Albumin-Quotienten, einer Gesamteiweißzunahme, bei weiterer Ausbildung an einer Nachweisbarkeit großmolekularer Serumproteine (beta-Lipoprotein, IgM) im Liquor, charakteristischen Verschiebungen des Liquorelektrophoreseproteinprofils in Richtung auf den Befund eines Mischpherogramms hin sowie an einem globalen Ansteigen der Konzentrationen der aus dem Serum stammenden Proteine zu erkennen gibt, konnte in unterschiedlicher Ausprägung am häufigsten in der Untergruppe mit cerebrovaskulärer Erkrankung (50% der Fälle) nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis steht in guter Übereinstimmung mit dem von BÖNING (1979) erhobenen Befund einer gestörten Hirnschrankenfunktion bei einem

von ihm untersuchten Kollektiv von 43 Patienten mit cerebrovaskulären Prozessen. In den anderen ätiologischen Untergruppen lassen sich Störungen der Permeabilitätsverhältnisse des Hirnschrankensystems zum Teil sehr viel seltener nachweisen, und zwar in 40% der Fälle mit Encephalomyelitis disseminata, in 29% der Fälle mit vermutlich primärer Hirnatrophie und in 21% der Fälle mit chronischem Alkoholabusus. In der - allerdings nur kleinen - Gruppe mit cerebralem Anfallsleiden läßt sich in lediglich 1 von 6 Fällen (16%) ein Hinweis auf eine transsudative Störung fassen; diese ist möglicherweise als Ausdruck eines in diesem Fall vermuteten cerebrovaskulären Prozesses aufzufassen, so daß in dieser Untergruppe bis auf einzelne Hinweise auf dysproteinämische Einflüsse auf das Liquoreiweißbild wie auch in der schon beschriebenen Untergruppe mit Residualschäden ein überwiegend normales Liquorbild vorliegt.

Insgesamt besteht bei 31 von 107 untersuchten Liquores (=29%) eine Gesamteiweißerhöhung über 48 mg%, was einen weitaus häufigeren Befund gegenüber einer von DELANK (1957) gefundenen Häufigkeit von 19,2% erhöhter Eiweißwerte gerade unter Berücksichtigung einer vom Autor bereits bei 30 mg% angesetzten oberen kritischen Grenze des Liquorgesamteiweißgehalts darstellt. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang der Befund, daß der Albumin-Quotient offenbar nicht unbedingt als ein empfindlicherer Parameter für leichtere Störungen der Hirnschrankenfunktion angesehen werden kann, wie es von SCHLIEP u. FELGENHAUER (1978) beschrieben wurde, liegt er doch in mehreren Fällen noch im Normbereich, während schon eine pathologische Gesamteiweißvermehrung nachweisbar ist. Auch scheint er durch ausgeprägtere dysproteinämische Veränderungen, die mit einer Erniedrigung der Serum-Albuminkonzentration einhergehen, beeinflußbar zu sein, wie in mehreren solcher Fälle in der Untergruppe mit chronischem Alkoholabusus aufgezeigt werden konnte.

Insgesamt erreichen die transsudativen Liquorveränderungen nur selten das Ausmaß eines Mischpherogramms; ein positiver Nachweis von IgM, der nur unter Würdigung der entsprechenden übrigen

Liquorbefunde (Gesamteiweiß, Albumin-Quotient etc.) als Ausdruck einer schwergradigen Störung des Permeabilitätszustandes des Hirnschrankensystems gewertet werden kann, war in insgesamt nur 2 von 90 Liquores zu führen. Dieser muß jedoch in dem einen Fall, bei dem es sich um eine Encephalomyelitis disseminata handelt, al Ausdruck einer autochthonen IgM-Produktion angesehen werden und kann nur in dem anderen Fall, bei dem ein chronischer Alkoholabusus vorliegt, Folge einer schweren transsudativen Hirnschrankenstörung sein, die hierbei jedoch nicht in den Rahmen einer durch die Grundkrankheit verursachten besonders ausgeprägten cerebralen Schädigung, sondern in den Rahmen eines gleichzeitig bestehenden schweren alkoholischen polyneuropathischen Syndroms eingeordnet werden muß.

Eine pathologische Erhöhung des IgG-Index läßt sich unter Ausschluß der Gruppe mit Encephalomyelitis disseminata insgesamt in nur 4 von 82 Fällen (=5%) nachweisen, wovon jeweils 2 Fälle auf die Untergruppe mit chronischem Alkoholabusus bzw. mit vermutlich primärer Hirnatrophie entfallen. Dies ist insgesamt ein so ausgesprochen seltener Befund, daß eine Genese hirnatrophischer Prozesse auf dem Boden autoimmunologischer Phänomene, wie sie hier ausführlich in Kapitel 1.1.7.1. diskutiert wurden, in den hier untersuchten Fällen eine weitgehend untergeordnete Rolle spielen dürfte oder zumindest mit den hier benutzten Liquoruntersuchungsmethoden nicht belegbar ist. Wie bereits erwähnt, handelt es sich in dem einen der beiden Fälle aus der Gruppe mit vermutlich primärer Hirnatrophie um einen M.Friedreich, in dem anderen Fall liegt ein hirnorganisch gefärbtes depressives Syndrom ohne faßbare körperlich-neurologische Symptomatik vor. Obwohl diese beiden Fälle innerhalb der gesamten ätiologischen Untergruppe eine Ausnahme darstellen, deuten sie doch daraufhin, daß ein Autoimmungeschehen als mögliche treibende Kraft eines hirnatrophischen Prozesses zumindest nicht völlig außer acht gelassen werden darf. Unwahrscheinlich dürfte es jedoch sein, daß ein Autoimmunprozeß einen häufigen oder gar regelhaften kausalgenetischen Faktor bei der Entwicklung primärer hirnatrophischer Prozesse darstellt, wie man geneigt wäre, aus den

Befunden z.B. von JANKOVIC et al. (1977) oder den Befunden aus Untersuchungen anderer Autoren zu schließen. Gestützt wird dieses Untersuchungsergebnis durch die von BÖNING (1979) bei einer Gruppe von 19 Fällen mit primär neurodegenerativ-hirnatrophischen Prozessen erhobenen Befunde, bei denen dieser keinen Hinweis für einen im immunologischen Liquorspektrum ablesbaren neuronalen Autoimmunprozeß finden konnte. Inwieweit die Erhöhung des IgG-Index in den beiden Fällen mit chronischem Alkoholabusus mit den neben der Hirnatrophie bestehenden weiteren Komplikationen der Grunderkrankung (Alkoholentzugsdelir und symptomatisches Anfallsleiden im einen Fall, schwere alkoholische Polyneuropathie im anderen Fall) in Zusammenhang steht, läßt sich angesichts der außerordentlich geringen Fallzahl von zwei Patienten nicht entscheiden.

Der Befund eines völligen Fehlens von Hinweisen auf eine hirneigene autochthone Bildung von IgG, kenntlich am ausnahmslos normalen IgG-Index in der Gruppe mit cerebrovaskulärer Erkrankung steht in Widerspruch zu den von BÖNING (1979) an 43 Fällen mit cerebrovaskulären Prozessen erhobenen Befunden einer ZNS-Herkunft eines Liquor-IgG-Anteils in etwa 1/5 dieser Fälle. Allerdings betont der Autor selbst, in seiner Untersuchung aus technischen Gründen nicht die für eine letztlich beweiskräftige Identifizierung eines hirnlokal gebildeten IgG notwendigen auf Albumin bezogenen Serum-Liquor-Wertepaare bzw. -Quotienten (IgG-Index), sondern lediglich die ungenaueren prozentualen Relationen von Gesamteiweiß und IgG-Wert im Liquor als "Vermutungskriterium für eine autochthone IgG-Herkunft" (BÖNING,1979) benutzt zu haben, was einen gewissen Zweifel an der Stichhaltigkeit dieser Befunde einer ZNS-Herkunft eines Liquor-IgG-Anteils in einem Teil seiner Fälle mit cerebrovaskulären Prozessen nicht ganz unberechtigt erscheinen läßt.

In allen ätiologischen Hirnatrophieuntergruppen lassen sich mehr oder minder starke Einflüsse von seiten einer Dysproteinämie auf das Liquoreiweißbild nachweisen, die durch den Vergleich mit den entsprechenden Serumbefunden bei der Darstellung der

Ergebnisse der Liquoruntersuchungen gegenüber anderen für eine Liquordysproteinose verantwortlichen Faktoren abgegrenzt werden konnten (vgl. Kapitel 4.4). Insbesondere in der Untergruppe mit chronischem Alkoholabusus liegen - wie bei dieser Erkrankung zu erwarten ist - in einem erheblichen Teil der Fälle auf Leberfunktionsstörungen im weitesten Sinne zurückzuführende Störungen des Serum-Eiweißbildes vor, die insbesondere in den Fällen mit einer transsudativen Störung zu einer entsprechenden Beeinträchtigung des Liquoreiweißbildes geführt haben.
Das Krankheitsbild der Encephalomyelitis disseminata ist neben der Polytopie seiner zentralnervösen Schädigungen und seiner zeitlichen Verlaufsform durch einen charakteristischen Liquorbefund von in der Querschnittsbetrachtung hoher Ausprägung gekennzeichnet (vgl. DELANK,1971; MEYER-RIENECKER,1972; GLASNER, 1974; EICKHOFF et al.,1977). Auch bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv mit Encephalomyelitis disseminata, von dem 20 Liquores zur Verfügung standen, läßt sich in der überwiegenden Zahl der Fälle ein charakteristisch veränderter Liquorbefund erheben. In insgesamt 40% der Fälle liegt, wie bereits erwähnt, eine Pleocytose von bis zu 40/3 Zellen vor, ein transsudatives Liquorsyndrom läßt sich ebenfalls bei 40% der Patienten fassen: dieses weist in 25% Elektrophoreseveränderungen im Sinne eines Mischpherogramms mit kombinierter Erniedrigung der V-Fraktion und der beta-Globulinfraktion sowie in einem Teil der Fälle mit einer, hierbei auf überwiegend transsudativen Phänomenen beruhenden, Erhöhung der gamma-Globulinfraktion auf. In 75% der Fälle kann anhand eines pathologisch erhöhten IgG-Index eine hirneigene autochthone IgG-Produktion als bewiesen gelten, daneben liegen in weiteren 10% der Fälle Werte für den IgG-Index vor, die den oberen Grenzwert der Norm erreichen; in jeweils einem Fall kann sogar bei vollständig unauffälligem Permeabilitätszustand des Hirnschrankensystems eine hirneigene autochthone IgM- und auch IgA-Produktion angenommen werden. Die autochthone IgG-Produktion führt denn auch zu einer im Vergleich zur Zahl transsudativer Störungen unverhältnismäßig

häufig nachweisbaren pathologischen IgG-Konzentrationserhöhung, die neben den transsudativen Störungen als zweite wesentliche Ursache für die häufige pathologische Erhöhung der gamma-Globulinfraktion in der Liquorelektrophorese anzusehen ist.
Zwischen dem im Liquor regelhaft nachweisbaren IgG und dem nur bei ausgeprägter Permeabilitätserhöhung des Hirnschrankensystems nachweisbaren IgM nimmt das IgA eine Sonderstellung ein. Das IgA ist auch bei zwischen verschiedenen Fällen vergleichbarem Permeabilitätszustand des Hirnschrankensystems und vergleichbarem Serumspiegel nicht in jedem Fall im Liquor nachweisbar. Die Nachweisbarkeit des IgA schwankt im hier untersuchten Patientenkollektiv mit Ausnahme der Fälle mit Anfallsleiden zwischen 69% und 90%. In der Gruppe mit cerebralem Anfallsleiden ist IgA dagegen in nur 33% der Fälle, d.h. in nur 2 von 6 Fällen nachzuweisen; in 4 der 6 Fälle konnte IgA im Liquor nicht nachgewiesen werden, obwohl die IgA-Konzentration im Serum in allen diesen Fällen zwar im unteren, aber dennoch im Normbereich lag, was einer Befundkonstellation entspricht, die auch WIEDEMAYER (1979) beschrieben hat. Diese Befunde stimmen jedoch insofern mit neueren Untersuchungen, nach denen bei Patienten mit Anfallsleiden reduzierte Serum-IgA-Konzentrationen gefunden wurden (vgl. FONTANA, zitiert bei WIEDEMAYER,1979), nicht überein, als in den hier untersuchten 6 Fällen keine Verminderung des IgA-Gehalts im Serum verzeichnet werden konnte. Dies könnte eventuell damit zusammenhängen, daß im hier untersuchten Patientengut mit Anfallsleiden nur ein Fall von genuiner Epilepsie enthalten ist (denn gerade für diese wird ein IgA-Mangel beschrieben) oder mit unbekannten Einflüssen einer antikonvulsiven Therapie. Bei diesem Fall handelt es sich aber gerade um einen der beiden Fälle mit normalem Liquor-IgA-Gehalt bei normaler Serum-IgA-Konzentration. Eine Aussage darüber, ob diese recht überraschende Befundkonstellation gegenüber den in der Literatur beschriebenen Befunden möglicherweise durch das gleichzeitige Vorhandensein einer Hirnatrophie modifiziert wurde, ist angesichts der geringen Fallzahl nicht möglich, könnte aber einen interessanten Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen bieten.

Eine Verminderung des Gesamteiweißgehalts des Liquors unter 14 mg%, wie sie HOHMANN (1954) und HABECK (1961) insgesondere bei genuinen Epilepsien beschrieben haben, konnte in den hier untersuchten 6 Fällen mit cerebralem Anfallsleiden nicht gefunden werden - vielmehr lagen die Werte für den Gesamteiweißgehalt bis auf eine Ausnahme mit einer grenzwertig erhöhten Gesamteiweißkonzentration recht eng um den Mittelwert von 28 mg% herum verteilt vor.
Wie aus theoretischen Überlegungen und zu diesem Thema bereits durchgeführten Untersuchungen zu erwarten war, weist die Untergruppe mit cerebrovaskulärer Erkrankung den höchsten Anteil an Fällen mit pathologisch erhöhter Liquor-Lactatkonzentration auf. Diese ist als Folge einer sich dem Liquor mitteilenden mikrokapillären Gewebshypoxie aufzufassen, als deren Ursache die durch die cerebrovaskuläre Erkrankung hervorgerufene cerebrale Minderperfusion angesehen werden muß (RUSCAK et al.,1971). Im Gegensatz zu den Untersuchungen von RUSCAK et al. (1971) überschreitet der Lactat-Quotient jedoch in keinem der untersuchten Fälle den oberen Grenzwert, was aufgrund des durch den bei normaler Lactatkonzentration bei 1/3 bis 1/4 der Sättigung (OLDENDORF,1972) arbeitenden stereospezifischen Carrier-Mechanismus für Lactat bedingten verzögerten Lactateffluxes aus dem Gehirn in das Blut (vgl. OLDENDORF,1972) als Ausdruck eines zwar langsam aber doch ständig ablaufenden Konzentrationsausgleichs zwischen Liquor- und Blutlactat angesehen werden muß. Die Ursache für die in 13 der darüber hinaus auf ihren Lactatgehalt hin untersuchten 55 Liquores angetroffene pathologische Erhöhung der Lactatkonzentration mag wenigstens zum Teil durchaus auch auf vaskuläre Faktoren zurückzuführen sein; wahrscheinlich ist sie jedoch eher multifaktorieller Genese und kann demnach hinsichtlich ihrer Entstehung nicht so scharf umrissen werden wie die Lactaterhöhung bei cerebrovaskulären Erkrankungen. Vielleicht spielt hier primär die von RUSCAK et al. (1971) diskutierte Möglichkeit einer im Rahmen gliöser Regenerationsphänomene gesteigerten Lactatbildung eine Rolle, die die Autoren

auf die Eigentümlichkeit der Astroglia, einen wesentlichen Teil ihres Energiebedarfs durch anaerob-glykolytische Prozesse zu decken, zurückführen. Wie schon in den Untersuchungen von PRYCE et al. (1970) konnte auch hier bei einer Anzahl von Patienten, die an einer Encephalomyelitis disseminata leiden, eine Lactaterhöhung festgestellt werden, die jedoch mit 33% (entsprechend 5 von 15 untersuchten Liquores) unter der von PRYCE et al. gefundenen Häufigkeit liegt. Ob auch hier Phänomene gesteigerter Stoffwechselaktivität der Glia eine Rolle spielen, kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden; PRYCE und Mitarbeiter konnten jedenfalls keine Erklärung für die Lactaterhöhung bei MS-Fällen geben. Im Gegensatz zu dieser recht guten Übereinstimmung zwischen den am hier vorliegenden Patientengut gewonnenen Befunden und den Untersuchungen von PRYCE et al. (1970) konnte lediglich bei einem von fünf Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus eine Lactaterhöhung im Liquor diagnostiziert werden - PRYCE und Mitarbeiter hatten in sämtlichen von ihnen untersuchten Fällen (15) von Diabetes mellitus eine Liquor-Lactaterhöhung gefunden. Möglicherweise ist dieser Unterschied auf eine unterschiedlich effektive Diabetes-Therapie zurückzuführen - jedenfalls waren alle zum vorliegenden Patientenkollektiv gehörenden Diabetiker teils oral, teils mit Insulin optimal eingestellt. Ebenfalls im Gegensatz zu den von PRYCE und Mitarbeitern erhobenen Befunden konnte in keinem der 4 hinsichtlich ihrer Lactatkonzentration im Liquor untersuchten Fälle mit einem cerebralen Anfallsleiden eine pathologische Konzentrationserhöhung gefunden werden - wahrscheinlich zum einen bedingt durch die nur kleine hier untersuchte Fallzahl, zum anderen möglicherweise auch dadurch bedingt, daß das Alter dieser vier Patienten bis auf einen Fall unter der Altersgrenze von 60 Jahren liegt, oberhalb derer - vermutlich aufgrund einer zunehmenden Prävalenz cerebrovaskulärer Störungen - in der Untersuchung von PRYCE und Mitarbeitern die Häufigkeit von pathologischen Lactaterhöhungen deutlich zunahm.

Bei der Untersuchung der Frage, ob sich die früher mit Hilfe der Papierelektrophorese an Liquorproben, die durchweg **aus höhere Liquorräumregionen stammten,** gewonnenen Befunde (vgl. Kap. 1.2.2) auch in der vorliegenden Untersuchungsreihe reproduzieren lassen, ergibt sich der hochinteressante Befund, daß sich eine Erhöhung der beta-Globulinfraktion in nur 3 der 107 untersuchten Liquores (=2,8%) nachweisen läßt; eine Erhöhung der tau-Fraktion liegt lediglich in einem der 107 Liquores (=0,9%) vor. Dem stehen 12 Fälle einer Verminderung der beta-Globulinfraktion (=11%) gegenüber, von denen allein 8 Fälle auf die Untergruppe mit Encephalomyelitis disseminata entfallen. Eine Erniedrigung der tau-Fraktion läßt sich in 4 Fällen (=3,7%) nachweisen. Zwei der drei Fälle mit einer Erhöhung der beta-Globulinfraktion und der einzige Fall einer Erhöhung der tau-Globulinfraktion entfallen auf die Untergruppe mit chronischem Alkoholabusus und sind hier in den Rahmen von Begleitveränderungen des Liquoreiweißbildes bei dysproteinämischen Störungen des Serumeiweißbildes einzuordnen. Der dritte Fall einer Erhöhung der beta-Globulinfraktion stammt aus der Untergruppe mit vermutlich primärer Hirnatrophie; hier handelt es sich um einen Fall von fortgeschrittener Chorea Huntington. Erstaunlicherweise zeigt entgegen den Erwartungen (vgl. GEINERT u. MATIAR,1959) gerade dieser Fall keine Zeichen einer corticalen Hirnatrophie - es liegt hier ein isolierter Hydrocephalus internus vor; die beta-Globulinvermehrung ist also mit großer Wahrscheinlichkeit nicht auf ein Überwiegen aus den cerebralen Subarachnoidealräumen stammenden Liquors im Lumbalkanal zurückzuführen, wie es GEINERT u. MATIAR (1959) als Erklärung für die größere Häufigkeit einer beta-Globulinvermehrung gerade bei cortical betonten Hirnatrophien vermutet hatten. Die Verminderung der beta- und tau-Globulinfraktionen geht in der Mehrzahl der Fälle mit einer Gesamteiweißerhöhung einher und ist somit überwiegend als Ausdruck einer Veränderung der Liquorelektrophorese im Sinne eines Mischpherogramms bei transsudativem Liquorsyndrom zu werten.

Eine pathologische Veränderung des alpha-2-Globulingehalts des Liquors konnte in 12 der 107 Liquores (=11%) gefunden werden; dabei handelt es sich um 11 Erhöhungen der alpha-2-Fraktion und um eine Verminderung. In 7 der Fälle mit einer Erhöhung und in dem Fall mit Verminderung der alpha-2-Fraktion handelt es sich um Begleitveränderungen bei korrespondierender Dysproteinämie.
Eine Erhöhung der gamma-Globulinfraktion, die SCHMIDT (1962) vorwiegend beim Hydrocephalus internus in größerer Häufigkeit vorgefunden hatte, läßt sich im hier vorliegenden Patientenkollektiv unter Ausschluß der Fälle mit Encephalomyelitis disseminata in nur 8 von 87 Liquores (=9%) nachweisen und ist überwiegend auf dysproteinämische Veränderungen, weniger auf Störungen des Permeabilitätszustands des Hirnschrankensystems, wie sie MATIAR (1960) angenommen hatte, zurückzuführen.
Zusammenfassend läßt sich bei Anwendung heutiger Untersuchungstechniken, insbesondere bei ausschließlicher Verwendung lumbalen Liquors zur neurochemischen Untersuchung und bei Anwendung von Celluloseacetatfolie zur elektrophoretischen Auftrennung der Liquorproteine der von verschiedenen Autoren beschriebene in hoher Ausprägung nachweisbare Befund vorwiegend einer beta-Globulinerhöhung, aber auch einer alpha-2- und gamma-Globulinerhöhung im Zusammenhang mit einer Hirnatrophie (vgl. Kap.1.2.2) in der hier vorliegenden Untersuchungsreihe nur in einem zu vernachlässigenden Prozentsatz nachweisen und kann heute keinesfalls mehr als annähernd regelhafter Liquor-Begleitbefund einer Hirnatrophie angesehen werden. Andererseits geht ein beachtlicher Teil der Fälle, in seiner Häufigkeit deutlich abhängig vom atrophisierenden Grundprozeß, mit einem transsudativen Liquorsyndrom einher.
Diese Befunde finden ihre Bestätigung in den statistischen Tests, die eine signifikante Verminderung, nicht Erhöhung, der beta-Globulinfraktion sowie eine signifikante Verminderung der V-Fraktion der Liquorelektrophorese, jedoch keine Veränderung der Höhe der tau-Fraktion sowie der Höhe des Liquor-Transferrins als wichtigsten Bestandteils der Mittelgruppenglobuline ergaben.

Die signifikante Verminderung der V-Fraktion im Querschnitt aller 107 untersuchten Liquores ist in diesem Zusammenhang als deutliche Untermauerung des Befunds zu werten, daß ein großer Teil der hier untersuchten Fälle eine Hirnschrankenfunktionsstörung aufweisen.

Diese zum Teil recht überraschenden Ergebnisse, insbesondere der fehlende Nachweis einer im Zusammenhang mit Hirnatrophien lange Zeit als zentraler Befund angesehenen beta-Globulinerhöhung, finden wahrscheinlich ihre Erklärung zum einen in der heute ausschließlichen Verwendung von lumbalem Liquor zur elektrophoretischen Untersuchung, andererseits aber auch in der heute gegenüber früher beinahe ausschließlich üblichen Durchführung der Liquorelektrophorese auf Celluloseacetatfolie zur Auftrennung der Liquorproteine: zeigt doch die Papierelektrophorese gegenüber der Celluloseacetatfolien-Elektrophorese eine mangelhafte Trennung der Mittelgruppenglobuline von den gamma-Globulinen und überdies eine sehr viel stärkere Adhäsion der Proteine an das Trägermedium Papier an der Auftragstelle.

Ein regelhaft mit einer Hirnatrophie allein einhergehender Liquorbefund, der losgelöst von einer floriden Grunderkrankung unmittelbar auf den Hydrocephalus selbst als pathogenetischen Faktor zurückgeführt werden könnte, ein "hirnatrophietypisches" Liquorsyndrom gar, lassen sich in den vorliegenden Untersuchungen nicht aufzeigen. Es wird vielmehr in einer Reihe von Fällen deutlich, daß sogar schwere hydrocephale Veränderungen im Sinne eines Hydrocephalus ex vacuo mit völlig normalen Liquorbefunden einhergehen können.

Eine beta-Globulinerhöhung bei cerebralem Anfallsleiden, wie sie DELANK (1957) gefunden hatte, konnte in keinem der hier untersuchten 6 Fälle mit Epilepsie nachgewiesen werden; dieser Befund dürfte wahrscheinlich auf dieselben Faktoren zurückgeführt werden, wie sie weiter oben beschrieben wurden.

Eine Erhöhung der Liquortransferrinkonzentration konnte in insgesamt 10 von 85 Liquores (=12%) gefunden werden, in keinem einzigen Fall ließ sich eine Verminderung des Liquor-Transferringehalts nachweisen. Eine Erniedrigung des Transferrin-Index

als Ausdruck einer Verminderung des "cerebrogenen" Transferrin-Anteils lag lediglich in einem Fall von Encephalomyelitis disseminata vor; diese wurde jedoch nicht von einer Verminderung der entsprechenden Liquor-Transferrinkonzentration begleitet. In jedem einzelnen Fall konnte die Erhöhung der Liquor-Transferrinkonzentration in den Rahmen eines transsudativen Liquorsyndroms eingeordnet werden - eine denkbare Erhöhung des "cerebrogenen" Liquor-Transferrinanteils als Ursache der Konzentrationserhöhung des Gesamtgehalts an Transferrin konnte mit Hilfe des in jedem Fall unauffälligen Liquor-Transferrinindex ausgeschlossen werden. Diese Befunde widersprechen den von FRICK u. SCHEID-SEYDEL (1963) sowie FRICK (1963) bei Untersuchungen an Liquortransferrin gewonnenen Ergebnissen, insbesondere dem dort fast regelhaft angetroffenen Befund einer Erniedrigung des Liquortransferringehalts bei chronischer Encephalomyelitis disseminata, der sowohl auf eine Erniedrigung des "cerebrogenen" wie auch des aus dem Serum stammenden Anteils zurückgeführt werden konnte (FRICK u. SCHEID-SEYDEL,1963). Lediglich der hier gefundene Einzelfall mit einer Verminderung des Transferrin-Index deutet in diese Richtung. Wahrscheinlich reicht der Transferrin-Index als Entscheidungskriterium nicht aus, auch leichtere Konzentrationsabnahmen des "cerebrogenen" Transferrins schon zu erkennen. Auch die von FRICK (1963) beschriebene Erniedrigung des Liquor-Transferrins bei Cerebralsklerose und Epilepsien, in deren Rahmen jedoch auch Transferrinerhöhungen gefunden worden waren, konnte im vorliegenden Patientengut in keinem Fall bestätigt werden.

5.3 Diskussion der Beziehungen zwischen den Liquorveränderungen und Lokalisation und Schweregrad der Atrophie

Der Schweregrad einer Hirnatrophie ist abhängig von Intensität und Dauer der Einwirkung der verursachenden Noxe. So kann das Ausmaß des in Folge eines hirnatrophischen Prozesses entstandenen Hydrocephalus als ein grobes Maß für die Verlaufsdauer des hirnatrophischen Prozesses verwendet werden. Unter Berücksichtigung dieser Überlegung muß der an sich unverständliche,

aber nachgewiesenermaßen bestehende Befund eines Absinkens der Albuminfraktion in der Liquorelektrophorese mit zunehmender Weite der Ventrikeltaille, einer Zunahme der Höhe der gamma-Globulinfraktion der Liquorelektrophorese mit zunehmender Weite der Ventrikeltaille und wiederum der einer Zunahme der Höhe der gamma-Globulinfraktion der Liquorelektrophorese mit zunehmender Weite des 3.Ventrikels bei den Fällen mit chronischem Alkoholabusus als Ausdruck einer zeitlich parallel zueinander verlaufenden, aber voneinander unabhängigen gleichzeitigen chronischen Schädigung des Gehirns und der Leber durch die kontinuierlich zugeführte Noxe, den Äthylalkohol, d.h. als Ausdruck einer Abhängigkeit sowohl des Ausmaßes des Hydrocephalus internus als auch des Grads der im Liquor nachweisbaren dysproteinämischen Veränderungen von der Zeitdauer der Einwirkung des Äthylalkohols angesehen werden. Es dürfte auszuschließen sein, daß entweder die Höhe der Albuminfraktion oder der gamma-Globulinfraktion etwa in unmittelbarer innerer Abhängigkeit von der Weite der Ventrikel oder umgekehrt die Weite der inneren Liquorräume etwa eine unmittelbare Folge der Höhe der genannten Fraktionen der Liquorelektrophorese wären. In ähnlicher Weise muß wohl auch der erstaunlicherweise bei zwei so unterschiedlichen Erkrankungen, wie sie die Encephalomyelitis disseminata und der chronische Alkoholabusus darstellen, nachweisbare Zusammenhang zwischen den Parametern für die Weite der Seitenventrikel bzw. des 3.Ventrikels und der tau-Globulinfraktion der Liquorelektrophorese interpretiert werden. Allerdings läßt sich die Ursache für das mit dem Schweregrad des Hydrocephalus internus und damit der Dauer der Erkrankungen einhergehende Ansteigen der tau-Globulinfraktion bei den Fällen mit Encephalomyelitis disseminata und chronischem Alkoholabusus nicht fassen. Möglicherweise spielt hier doch der fortschreitende Hirnabbauprozeß als Bindeglied in der Ursachenkette eine gewisse Rolle. Für praktische klinische Belange dürfte dieser Befund jedoch nicht von Bedeutung sein, da lediglich in einem einzigen Fall der 39 Liquores beider Erkrankungsgruppen eine pathologische Erhöhung der tau-Globulinfraktion zu verzeichnen ist, anderer-

seits sogar in 3 Fällen Werte für die tau-Globulinfraktion gefunden werden konnten, die die Spanne des Normalen unterschreiten.
Im Vergleich mit den von verschiedenen Autoren beschriebenen Befunden (vgl. Kap.1.2.2) konnte in den vorliegenden Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen einer Schwerpunktbildung der Hirnatrophie im corticalen Bereich im Sinne des Überwiegens eines Hydrocephalus externus und einer großen Häufigkeit pathologischer beta-Globulinerhöhungen einerseits und andererseits ein Zusammenhang zwischen einer Schwerpunktbildung der Hirnatrophie im Bereich der inneren liquorführenden Räume im Sinne eines Überwiegens eines Hydrocephalus internus und einer Häufigkeitszunahme pathologischer Erhöhungen der alpha-2- bzw. gamma-Globulinfraktion der Liquorelektrophorese bis auf die beiden beschriebenen Fälle eines Zusammenhangs zwischen der Weite der Ventrikeltaille bzw. der Weite des 3.Ventrikels und der Höhe der gamma-Globulinfraktion bei chronischem Alkoholabusus nicht gefunden werden. Dieser Umstand verdeutlicht die Wichtigkeit einer Betrachtungsweise, die weniger dem Symptom "Hirnatrophie" als vielmehr der verursachenden Grunderkrankung primäre Bedeutung beimißt.

5.4 Diskussion der Beziehungen zwischen dem Schweregrad der Hirnatrophie und dem Alter der Patienten

Die von einer ganzen Reihe von Autoren beschriebene Abhängigkeit der Liquorraumweite von der Höhe des Alters (SJAASTAD u. LÖNNUM,1966; INGRAM et al., 1974; WRIGHT u. SPINK,1974; BARRON et al.,1976; HAHN u. RIM,1976; HAUG,1977; BECKER et al., 1979) kann in den Untersuchungen am hier vorliegenden Krankengut ebenfalls nachgewiesen werden, obwohl in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Hirnatrophie vorliegt, die nicht auf altersabhängige cerebral-involutive Prozesse, sondern primär auf definierbare neurologische Erkrankungen zurückgeführt werden muß. Erstaunlich ist, daß trotz der Überlagerung der altersabhängigen

Einflüsse durch die gleichzeitig als Kausalfaktoren der hier vorliegenden Hirnatrophien wirkenden Grundkrankheiten noch ein so deutlicher Alterseinfluß auf den Schweregrad der Hirnatrophie nachweisbar ist. Dieser Befund darf als wesentlicher Hinweis auf die Bedeutung altersabhängiger Faktoren auf die Entwicklung von Hirnatrophien gewertet werden.

5.5 Diskussion der Beziehungen zwischen hirnorganischem Psychosyndrom und dem Schweregrad der Hirnatrophie

Die zwar nicht in jedem einzelnen individuellen Fall, jedoch im klinischen Querschnitt bestehenden Beziehungen zwischen Ausmaß und Schweregrad hirnatrophischer Veränderungen und Auftreten und Ausprägung eines hirnatrophischen Psychosyndroms (vgl. TOMLINSON et al.,1970) lassen sich auch in diesem Patientengut bestätigen - die hier gewonnenen Befunde lassen einen deutlichen Zusammenhang zwischen hirnorganischem Psychosyndrom und Schweregrad der Hirnatrophie erkennen. Der zum Teil weite Bereich, in dem sich die Spannweiten der gemessenen Liquorraumweiten der Vergleichsgruppen mit bzw. ohne hirnorganisches Psychosyndrom überschneiden, weist jedoch deutlich darauf hin, daß dieser Zusammenhang nicht streng auf den Einzelfall angewendet werden darf. Insgesamt kann aber aus den vorliegenden Ergebnissen der Schluß gezogen werden, daß mit Zunahme einer Hirnatrophie Symptome eines hirnorganischen Psychosyndroms im Mittel eher zu erwarten sind und ausgeprägter werden.

5.6 Diskussion der Beziehungen zwischen EEG-Befund und dem Schweregrad der Hirnatrophie

Pathologische elektroencephalographische Befunde sind unter Ausschluß bestimmter Formen von Anfallsleiden syndromal und insbesondere nosologisch unspezifisch. Sie können zur Diagnose einer Hirnatrophie unmittelbar keinen Beitrag leisten, hier kann nur der computertomographische Befund Klarheit schaffen.

Dennoch scheint ein pathologisches EEG, sei es in Form einer Allgemeinveränderung oder eines uni- oder bilateralen Herdbefunds, eher mit einer schwerer ausgeprägten Hirnatrophie vergesellschaftet zu sein als ein EEG-Normalbefund. Insbesondere für die Fälle mit einem hier vorwiegend temporobasal lokalisierbaren Herdbefund konnte in dieser Untersuchungsreihe eine Verknüpfung mit einer ausgeprägten Erweiterung sowohl der inneren wie auch der äußeren liquorführenden Räume nachgewiesen werden, in den Fällen mit einer Allgemeinveränderung waren immerhin noch die Parameter für die Weite der Seitenventrikel im Vergleich zur Kontrollgruppe mit normalem EEG-Befund signifikant erweitert. Die Häufigkeit pathologischer EEG-Veränderungen, die im hier untersuchten Patientenkollektiv 24% beträgt, liegt in ähnlicher Größenordnung wie die von HAAS (1965) im Zusammenhang mit Hirnatrophien gefundene Häufigkeit von 33% pathologischer EEGs. HAAS fand in 60% der EEGs einen normalen Befund oder eine nur grenzwertige Allgemeinveränderung; im vorliegenden Patientengut liegt die Häufigkeit für Normal- und Grenzbefunde bei 76%. Diese Befunde stimmen ebenfalls grundsätzlich mit den von JELLINGER (1971) gewonnenen Ergebnissen überein, der bei Vergleichsuntersuchungen zwischen EEG-Befund und postmortalem neuropathologischem Befund auch Zusammenhänge zwischen EEG-Veränderungen und Schweregrad der hirnatrophischen Veränderungen finden konnte.

5.7 EEG-Befund und Liquorbefund als Beurteilungskriterien für eine Progredienz bzw. einen Stillstand der Atrophie

Eine einmalige computertomographische Untersuchung, aber auch Wiederholungen derselben in zu kurzen zeitlichen Abständen lassen die Frage unbeantwortet, ob es sich bei einer Hirnatrophie um einen stationären Defektzustand handelt oder aber ein dynamisches Element wirksam ist, das ein prozeßhaftes atrophisierendes Geschehen unterhält und ein Fortschreiten der Hirnatrophie verursacht.

Eine Beantwortung dieser Frage ist im Hinblick auf eine eventuelle Therapie und insbesondere hinsichtlich der Prognose von großer Bedeutung, so daß einer Lösung dieses Problems bereits in einer Reihe von Untersuchungen ein wesentlicher Stellenwert beigemessen wurde. DELANK (1957) hatte bei klinisch faßbarer Progredienz der von ihm untersuchten Hirnatrophie-Fälle den Befund einer Albuminverminderung sowie einer alpha-2- und beta-Globulinerhöhung wesentlich häufiger erheben können als bei klinisch nicht progredientem Verlauf, wo er überwiegend normale Liquores fand. Auch andere Autoren hatten Zusammenhänge zwischen einer Progredienz hirnatrophischer Krankheitsbilder und pathologischen Liquorveränderungen bestätigen können (HABECK,1960b; SCHMIDT,1962).

An dieser Stelle soll versucht werden, anhand einer kombinierten Betrachtung der in dieser Untersuchung gewonnenen EEG- und Liquorbefunde zu möglichst sicheren und signifikanten Aussagen zu diesem Problem zu gelangen. Für die hier untersuchten Fälle können folgende Feststellungen gelten: 1.Ein sicher pathologischer EEG-Befund (Allgemeinveränderung und/oder (insbesondere temporobasal lokalisierbarer) Herdbefund) weist bei nachgewiesener Hirnatrophie in der Regel auf einen floriden, progredienten Prozeß hin, tritt aber in selteneren Fällen auch bei stationären hirnatrophischen Krankheitsbildern auf. 2.Im gleichen Sinne kann ein pathologischer Liquorbefund interpretiert werden (transsudatives/immunreaktives Liquorsyndrom, isolierte Lactaterhöhung, wobei in dieser Untersuchung ein pathologischer Liquorbefund bei stationären hirnatrophischen Zustandsbildern in keinem Fall erhoben werden konnte. 3.Treten ein pathologischer EEG-Befund und ein pathologischer Liquorbefund gemeinsam auf, so erhöht sich - allerdings immer unter der Voraussetzung, daß eine Hirnatrophie nachgewiesen ist - die Wahrscheinlichkeit, daß es sich um einen progredienten hirnatrophischen Prozeß handelt.

Fazit: Der Befund eines pathologischen EEGs bzw. eines pathologischen Liquors und insbesondere die Kombination aus beidem sind in Fällen mit nachgewiesener Hirnatrophie von hoher Spezifität hinsichtlich einer Progredienz der Hirnatrophie (vgl. hierzu den unteren Teil von Abb.32).

Eine Interpretation eines pathologischen EEG- und Liquorbefunds im Sinne eines progredienten hirnatrophischen Prozesses setzt immer einen computertomographischen Nachweis einer bereits existenten Hirnatrophie voraus - aus einem pathologischen EEG- und einem pathologischen Liquorbefund allein ohne nachweisbaren Hydrocephalus darf keinesfalls auf einen beginnenden hirnatrophischen Prozeß geschlossen werden.
Die Methode des EEG, allein angewandt, ist demgegenüber von nur geringer Sensitivität, d.h. Trefferquote hinsichtlich des Aufspürens einer Progredienz, weisen doch nur 36% aller hier untersuchten Fälle progredienter hirnatrophischer Prozesse einen pathologischen EEG-Befund auf. Hier scheint eher die Domäne der Liquoruntersuchung zu liegen, denn immerhin 61% aller Fälle progredienter Hirnatrophien lassen im vorliegenden Krankengut einen pathologischen Liquorbefund erkennen. Insbesondere gilt dies für das Krankheitsbild der Encephalomyelitis disseminata - der charakteristisch veränderte pathologische Liquor stellt hier ja eine wichtige Säule der Diagnosefindung dieser Erkrankung dar (vgl. hierzu den oberen Teil von Abb.32).
Aus dem Befund, daß stationäre Hirnatrophien in großer Häufigkeit mit einem unauffälligen EEG- und Liquorbefund einhergehen, darf keinesfalls geschlossen werden, daß ein normaler EEG- bzw. Liquorbefund regelhaft auf einen Stillstand der Hirnatrophie hinweisen. Zwar weisen die in dieser Arbeit untersuchten Fälle stationärer Hirnatrophien einen hohen Prozentsatz unauffälliger EEG- und Liquorbefunde auf, was einer hohen Sensitivität dieser Untersuchungsmethoden beim Erkennen stationärer Hirnatrophien gleichkommt, jedoch deutet das doch recht häufige Auftreten normaler EEG- bzw. Liquorbefunde und sogar kombiniert normaler EEG- und Liquorbefunde bei progredienten hirnatrophischen Prozessen auf eine geringe Spezifität dieser Untersuchungsmethoden hinsichtlich stationärer hirnatrophischer Zustandsbilder hin.
Der in der Literatur beschriebene Zusammenhang zwischen einer Progredienz hirnatrophischer Prozesse und einer Häufigkeitszunahme bestimmter Veränderungen der Liquorelektrophorese, insbesondere der alpha-2- und beta-Globulinfraktion, konnte in den

hier vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden. Auf die wahrscheinliche Ursache (Verwendung unterschiedlicher Liquorportionen und unterschiedlicher Trägermedien zur elektrophoretischen Auftrennung der Liquorproteine) wurde bereits an anderer Stelle eingegangen.

6. Zusammenfassung

Bei 94 Patienten mit computertomographisch nachgewiesenen Hirnatrophien wurden folgende Parameter im Liquor cerebrospinalis untersucht: Zellzahl, Gesamteiweiß, Albumin-Quotient, Albumin-Konzentration, beta-Lipoprotein-Nachweis, IgM-Nachweis, Liquorelektrophorese, IgG-Konzentration, IgG-Index, IgA-Konzentration, Mastix-Kurve, Transferrin-Konzentration, Transferrin-Index, Lactat-Konzentration, Lactat-Quotient.
Als Referenzdaten wurden folgende Bestimmungen im Serum durchgeführt: Gesamteiweiß, Serumelektrophorese, Albumin-Konzentration, IgM-Konzentration, IgG-Konzentration, IgA-Konzentration, Transferrin-Konzentration, Lactat-Konzentration.
Als Maß für den Schweregrad der Hirnatrophie wurden an definierten Stellen auf den Computertomogrammen die Weiten der inneren Liquorräume und darüber hinaus die Weiten der Hirnfurchen linear ausgemessen.
Bei jedem Patienten wurde ein EEG abgeleitet.
Nach Festlegung der Normalwerte, die in einer Kontrollgruppe 65 organneurologisch gesunder Patienten gewonnen wurden, wurde die Gesamtgruppe der Hirnatrophien nach ätiologischen Gesichtspunkten in 6 Untergruppen aufgeteilt und für jede dieser Untergruppen getrennt ein Vergleich der im Liquor gemessenen Werte mit denen der Normalwertegruppe durchgeführt.
Die nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildeten Untergruppen umfassen 1.Fälle mit cerebrovaskulärer Erkrankung, 2.Fälle mit Residualschäden, 3.Fälle mit Encephalomyelitis disseminata, 4.Fälle mit chronischem Alkoholabusus, 5.Fälle mit cerebralen Anfallsleiden sowie 6.Fälle mit vermutlich primären hirnatrophischen Syndromen.
Des weiteren wurden untersucht: Beziehungen zwischen den Liquorveränderungen und Lokalisation sowie Schweregrad der Hirnatrophie, Beziehungen zwischen dem Schweregrad der Hirnatrophie und dem Alter der Patienten, Beziehungen zwischen dem Schweregrad der Hirnatrophie und dem psychopathologischen Befund, Beziehungen zwischen dem Schweregrad der Hirnatrophie und dem EEG-

Befund sowie EEG- und Liquorbefund bei Progredienz bzw. Stillstand der Hirnatrophie.
Die bei den Liquoruntersuchungen gewonnenen Ergebnisse wurden unter pathogenetischen Gesichtspunkten diskutiert.
Insgesamt konnten folgende Feststellungen getroffen werden:

1. Ein exsudatives Liquorsyndrom war fast ausschließlich auf die Fälle mit Encephalomyelitis disseminata beschränkt.
2. Ein transsudatives Liquorsyndrom konnte am häufigsten bei den Fällen mit cerebrovaskulärer Erkrankung gefunden werden; es erreichte nur in seltenen Ausnahmefällen einen mehr als leichten Schweregrad und war in diesen Fällen auf andere, vom hirnatrophischen Krankheitsbild unabhängige pathologische Prozesse zurückzuführen.
3. Hinweise auf autoimmunologische Phänomene konnten, bis auf die Fälle mit Encephalomyelitis disseminata, wo sie in charakteristischer Weise in großer Häufigkeit angetroffen werden, nur in vereinzelten Ausnahmefällen (und zwar in den Untergruppen mit vermutlich primären hirnatrophischen Syndromen und chronischem Alkoholabusus) gefunden werden, so daß die Hypothese eines Autoimmungeschehens als möglicher pathogenetischer Faktor eines hirnatrophischen Prozesses durch die vorgelegten Liquorbefunde nicht belegbar ist.
4. Liquordysproteinosen als Folge dysproteinämischer Veränderungen waren überwiegend bei den Fällen mit chronischem Alkoholabusus festzustellen und müssen daher kausalgenetisch mit besonderer Vorsicht interpretiert werden.
5. Eine pathologische Erhöhung des Liquor-Lactatgehalts war am häufigsten bei den cerebrovaskulären Erkrankungen nachweisbar und ist als Ausdruck einer durch die cerebrovaskuläre Insuffizienz verursachten mikrokapillären Gewebshypoxie aufzugassen. Darüber hinaus wurde in einer weiteren Anzahl von Fällen eine pathologische Erhöhung des Liquor-Lactats gefunden. Mögliche Zusammenhänge mit einer gesteigerten Stoffwechselaktivität der Glia wurden diskutiert.

6. Die in früheren Untersuchungen mit Hilfe der Papierelektrophorese überwiegend an höheren als lumbalen Liquorportionen im Zusammenhang mit Hirnatrophien gewonnenen Befunde einer beta-Globulinerhöhung, seltener auch einer alpha-2-Globulin- und einer gamma-Globulinerhöhung konnten in der hier vorliegenden Untersuchung nicht reproduziert werden. Als Ursache hierfür wurde eine geänderte Untersuchungsmethodik erörtert.
7. Zusammenfassend ist ein im Zusammenhang mit einer Hirnatrophie erhobener pathologischer Liquorbefund nicht auf den Hydrocephalus ex vacuo selbst zurückzuführen, sondern immer als Ausdruck eines der Hirnatrophie zugrunde liegenden verursachenden Krankheitsprozesses oder eines davon unabhängigen weiteren auch außerhalb des Zentralnervensystems ablaufenden Krankheitsgeschehens zu interpretieren. Ein Hydrocephalus ex vacuo allein kann nicht Ursache eines pathologischen Liquorbefunds sein.
8. In wenigen Fällen konnten statistisch signifikante lineare Zusammenhänge zwischen einzelnen Liquorelektrophoresefraktionen und bestimmten Parametern der Ventrikelweiten aufgezeigt werden. Interpretationsmöglichkeiten dieser Zusammenhänge wurden diskutiert.
9. Es konnte eine deutliche Altersabhängigkeit der Liquorraumweiten gefunden werden.
10. Es ließ sich nachweisen, daß mit Zunahme der Hirnatrophie Symptome eines hirnorganischen Psychosyndroms im Mittel der Fälle häufiger wurden.
11. Ließ sich ein pathologisches EEG ableiten, so wurden Allgemeinveränderungen und/oder an fokalen Veränderungen überwiegend temporobasal lokalisierbare Herdbefunde nachgewiesen. Hirnatrophien schweren Grades gingen signifikant häufiger mit pathologischen EEGs einher als solche leichteren Grades.

12. Bei prozeßhaften Hirnatrophien ließ sich eine signifikante Häufung von Liquordysproteinosen gegenüber den Fällen mit stationären Hirnatrophien feststellen. Insoweit ließen sich die in den Untersuchungen, die vor 20 bis 25 Jahren durchgeführt worden waren, gewonnenen Ergebnisse bestätigen; allerdings stellen sich diese Liquordysproteinosen mit heutiger Methodik anders dar, sind bei kausalgenetischer Betrachtung anders zu interpretieren und werden ausschließlich von den der Hirnatrophie zugrunde liegenden Krankheitsprozessen geprägt. Ließ sich neben einem pathologischen Liquorbefund überdies ein pathologischer EEG-Befund erheben, so lag in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Progredienz der Hirnatrophie vor.

7. Literaturverzeichnis

AMBROSE, J., HOUNSFIELD, G.:

Computerized Transverse Axial Tomography.
In: Brit. J. Radiol. 46, 148-149 (1973)

BARRON, S.A., JACOBS, L., KINKEL, W.R.:

Changes in Size of Normal Lateral Ventricles during Aging Determined by Computerized Tomography.
In: Neurology 26, 1011-1013 (1976)

BECKER, H., SCHNEIDER, E., HACKER, H., FISCHER, P.A.:

Cerebral Atrophy in Parkinson's Disease - Represented in CT.
In: Arch. Psychiat. Nervenkr. 227, 81-88 (1979)

BERGLEITER, R., CONSBRUCH, U., KOUFEN, H.:

Liquor-Beta-Globuline und Hirnatrophie.
In: Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift für die gesamte Neurologie 210, 140-151 (1967)

BLESSED, G., TOMLINSON, B.E., ROTH, M.:

The Association Between Quantitative Measures of Dementia and of Senile Change in the Cerebral Grey Matter of Elderly Subjects.
In: Brit. J. Psychiat. 114, 797-811 (1968)

BLUMENTHAL, H.T.:

Immunological Aspects of the Aging Brain.
In: Neurobiology of Aging, R.D. TERRY, S. GERSHON (ed.), New York, Raven Press, 1976, 313-334

BÖNING, J.:

Immunologische Liquordiagnostik bei cerebralen Alters-prozessen.
In: Nervenarzt 50, 237-240 (1979)

BOOIJ, J.:

The Origin of the Pre-Albumin in the Cerebrospinal-Fluid.
In: Folia Psychiat. Neerl. 61, 84-90 (1958)

BROCK, M.:

Der sogenannte dritte Kreislauf.
In: Cerebrospinalflüssigkeit, D. DOMMASCH, H.G. MERTENS (ed.). Stuttgart, New York, G.Thieme-Verlag, 1980, 212-217

CALA, L.A., JONES, B., MASTAGLIA, F.L., WILEY, B.:

Brain Atrophy and Intellectual Impairment in Heavy Drinkers A Clinical, Psychometric and Computerized Tomography Study.
In: Aust. NZ. J. Med. 8, 147-153 (1978)

CARLEN, P.L., WORTZMAN, G., HOLGATE, R.C., WILKINSON, D.A., RANKIN, J.C.:

Reversible Cerebral Atrophy in Recently Abstinent Chronic Alcoholics Measured by Computed Tomography Scans.
In: Science 200, 1076-1078 (1978)

CERVOS-NAVARRO, J., MATIAR, H.:

Zur Frage der intrathekalen Regulation und Genese der Liquorproteine.
In: Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 179, 614-638 (1959)

COXON, R.V.:

Cerebrospinal Fluid Transport.
In: Progress in Brain Research, A. LAJTHA (ed.), Amsterdam, London, New York, 29, 1969, 135-146

DAYAN, A.D.:

The Brain, Aging and Dementia.
In: Psychol. Med. 4, 349-352 (1974)

DELANK, H.W.:

Klinische Erfahrungen mit elektrophoretischen Liquoreiweiß-untersuchungen.
In: Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 174, 429-442 (1956)

DELANK, H.W.:

Der Liquor cerebrospinalis bei den sogenannten Hirnatrophien
In: Fortschr. Neurol. Psychiat. 25, 354-364 (1957)

DELANK, H.W.:

Das Eiweißbild des Liquor cerebrospinalis und seine klinische Bedeutung.
Darmstadt, Dr.D.Steinkopf, 1965

DELANK, H.W., WRÉDE, M.Th.:

Der klinische Wert quantitativ-immunochemischer Bestimmungen verschiedener Proteine im Liquor cerebrospinalis.
In: Klin. Wschr. 47, 1270-1275 (1969)

DELANK, H.W.:

Die Immunglobuline im Liquor cerebrospinalis und ihr klinisch-diagnostischer Aussagewert.
In: Nervenarzt 42, 483-490 (1971)

DELANK, H.W.:

Klinische Liquordiagnostik.
In: Nervenarzt 43, 57-68 (1972)

DELANK, H.W.:

Klinische Relevanz der IgG-Bestimmung im Liquor cerebrospinalis.
In: Laborblätter (Behringwerke AG, Marburg/Lahn) 25, 150-156 (1975)

DELPECH, B., LICHTBLAU, E.:

Étude quantitative des immunoglobulins G et de l'albumine du liquide céphalo-rachidien.
In: Clin. Chim. Acta 37, 15-23 (1972)

EICKHOFF, K., WILKSTRÖM, J., POSER, S., BAUER, H.:

Protein Profile of Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis with Special Reference to the Function of the Blood Brain Barrier.
In: Journal of Neurology 214, 207-215 (1977)

FEKAS, L.:

Das Serum- und Liquor-Eiweiß bei degenerativen Systemerkrankungen des Nervensystems.
Elektrophoretische Durchuntersuchungen.
In: Wien. Z. Nervenheilk. 16, 162-193 (1959)

FELGENHAUER, K., SCHLIEP, G., RAPIC, N.:

Evaluation of the Blood-CSF-Barrier by Protein Gradients and the Humoral Immune Response within the Central Nervous System.
In: J. Neurol. Sci. 30, 113-128 (1976)

FISCHER, W.:

Zur Klinik der encephalographisch diagnostizierten hirnatrophischen Prozesse.
In: Sammlung zwangloser Abhandlungen auf dem Gebiete der Psychiatrie und Neurologie, H.SCHWARZ (ed.), Greifswald, 24, 1963

FOX, J.H., TOPEL, J.L., HUCKMAN, M.S.:

Use of Computerized Tomography in Senile Dementia.
In: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 38, 948-953 (1975)

FOX, J.H., RAMSEY, R.G., HUCKMAN, M.S., PROSKE, A.E.:

Cerebral Ventricular Enlargement. Chronic Alcoholics Examined by Computerized Tomography.
In: JAMA 236, 365-368 (1976)

FRICK, E., SCHEID-SEYDEL, L.:
Untersuchungen mit ^{131}J-markiertem Albumin über Austauschvorgänge zwischen Plasma und Liquor cerebrospinalis.
In: Klin. Wschr. 36, 66-69 (1958a)

FRICK, E., SCHEID-SEYDEL, L.:
Untersuchungen mit ^{131}J-markiertem gamma-Globulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweißkörper.
In: Klin. Wschr. 36, 857-863 (1958b)

FRICK, E., SCHEID-SEYDEL, L.:
Untersuchungen mit ^{131}J-markiertem beta-Globulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweißkörper.
In: Klin. Wschr. 38, 1240-1243 (1960)

FRICK, E.:
Quantitative Bestimmung des Transferrins im normalen und pathologischen Liquor cerebrospinalis.
In: Klin. Wschr. 41, 75-78 (1963)

FRICK, E., SCHEID-SEYDEL, L.:
Untersuchungen mit ^{131}J-markiertem Transferrin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweißkörper.
In: Klin. Wschr. 41, 589-593 (1963)

FROMAN, C., CRAMPTON-SMITH, A.:
Metabolic Acidosis of the Cerebrospinal Fluid Associated with Subarachnoid Hemorrhage.
In: Lancet 293, 965-967 (1967)

GALL, M.V., BECKER, H., HACKER, H.:
Die Computertomographie in der Diagnostik der Epilepsie.
In: Nervenarzt 48, 72-76 (1977)

GANROT, K., LAURELL, C.B.:
Measurement of IgG and Albumin Content of Cerebrospinal Fluid and its Interpretation.
In: Clin. Chem. 20, 571-573 (1974)

GARDNER, W.J.:
The Plasma Protein Barriers.
In: J. Neurol. Sci. 15, 1-12 (1972)

GAWLER, J., DU BOULAY, G.H., BULL, J.W.D., MARSHALL, J.:
Computerized Tomography (the EMI Scanner): A Comparison with Pneumoencephalography and Ventriculography.
In: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 39, 203-211 (1976)

GEINERT, F., MATIAR, H.:

Das elektrophoretische Proteinspektrum in verschiedener Höhe des Liquorsystems.
In: Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 179, 111-119 (1959)

GLASNER, H.:

Gammaglobuline im Liquor cerebrospinalis während verschiedener Phasen der Multiplen Sklerose.
In: Z. Neurol. 206, 327-332 (1974)

GÖTZE, P., KÜHNE, D., HANSEN, J., KRIPP, H.P.:

Hirnatrophische Veränderungen bei chronischem Alkoholismus. Eine klinische und computertomographische Studie.
In: Arch. Psychiat. Nervenkr. 226, 137-156 (1978)

GOMEZ, D.G., CHAMBERS, A.A., DI BENEDETTO, A.T., POTTS, D.G.:

The Spinal Cerebrospinal Fluid Absorptive Pathways.
In: Neuroradiology 8, 61-66 (1974)

GYLDENSTED, C., KOSTELJANETZ, M.:

Measurements of the Normal Ventricular System with Computer Tomography of the Brain.
A Preliminary Study on 44 Adults.
In: Neuroradiology 10, 205-213 (1976)

HAAS, R.:

Die Bedeutung des Elektroencephalogramms für die Diagnose der Hirnatrophie.
In: Nervenarzt 36, 353-357 (1965)

HABECK, D.:

Die Liquoreiweißkörper bei normalem Pneumencephalogramm.
In: Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 180, 501-508 (1960a)

HABECK, D.:

Die Liquoreiweißkörper bei pathologischem Pneumencephalogramm.
In: Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 181, 352-370 (1960b)

HABECK, D.:

Zur Verminderung des Gesamteiweiß-Gehalts im Liquor cerebrospinalis (unter besonderer Berücksichtigung der elektrophoretischen Vorfraktion)
In: Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift für die gesamte Neurologie 202, 354-370 (1961)

HAHN, F.J.Y., RIM, K.:

Frontal Ventricular Dimensions on Normal Computed Tomography
In: Amer. J. Roentgen. 126, 593-596 (1976)

HAUG, G.:

Age and Sex Dependence of the Size of Normal Ventricles on Computed Tomography.
In: Neuroradiology 14, 201-204 (1977)

HOFMANN, G., SCHINKO, H.:

Elektrophoretische Trennung von Hirngewebe.
In: Klin. Wschr. 34, 86-90 (1956)

HOHMANN, H.:

Die Eiweißverminderung im Liquor.
In: Nervenarzt 25, 55-59 (1954)

HUCKMAN, M.S., FOX, J., TOPEL, J.:

The Validity of Criteria for the Evaluation of Cerebral Atrophy by Computed Tomography.
In: Radiology 116, 85-92 (1975)

HUCKMAN, M.S., FOX, J.H., RAMSEY, R.G.:

Computed Tomography in the Diagnosis of Degenerative Diseases of the Brain.
In: Semin. Roentgenol. 12, 63-75 (1977)

INGRAM, C.R., PHEGAN, R.J., BLUMENTHAL, H.T.:

Significance of an Aging-Linked Neuron Binding Gamma Globulin Fracton of Human Sera.
In: J. Geront. 29, 20-27 (1974)

ISHII, T., HAGA, S.:

Immunoelectronmicroscopic Localization of Immunoglobulins in Amyloid Fibrils of Senile Plaques.
In: Acta Neuropath. 36, 243-249 (1976)

JAMADA, M., MEHRAEIN, P.:

Über die Häufigkeit der zerebralen Arteriosklerose bei Morbus Alzheimer und seniler Demenz.
In: Ärztl. Forsch. 22, 113-116 (1968)

JANKOVIC, B.D., JAKULIC, S., HORVAT, J.:

Cerebral Atrophy. An Immunological Disorder?
In: Lancet 2, 219-220 (1977)

JELLINGER, K.:

Morphologische Gesichtspunkte zur Differenzierung sogenannter hirnatrophischer Prozesse.
In: Gerontopsychiatrie 1, M. BERGENER, C. KULENKAMPFF (ed.), Düsseldorf, Janssen Symposien, 1971, 111-152

JELLINGER, K.:

Neuropathological Aspects of Dementias Resulting from Abnormal Blood and Cerebrospinal Fluid Dynamics.
In: Acta Neurol. Belg. 76, 83-102 (1976)

KAZEMI, H., VALENCA, L.M., SHANNON, D.C.:

Brain and Cerebrospinal Fluid Lactate Concentration in Respiratory Acidosis and Alkalosis.
In: Resp. Physiol. 6, 178-186 (1969)

KEHRER, H.E.:

Der Hydrocephalus internus und externus.
Basel, New York, S.Karger Verlag, 1955, 107-110

KÖNIGSHAUSEN, Th., HEIN, D., SCHNURR, E., GRABENSEE, B.:

Liquor-Lactat und Elektroencephalogramm bei komatösen Patienten im Rahmen interner Krankheitsbilder.
In: Deutsch. Med. Wschr. 103, 999-1006 (1978)

KRISCHEK, J.:

Über die Bedeutung des gleichmäßig-symmetrischen Hydrocephalus bei psychiatrischen und neurologischen Krankheitsbildern.
In: Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 174, 61-82 (1955)

LATERRE, E. Chr.:

Proteine im Liquor cerebrospinalis (I u. II).
In: Laborblätter (Behringwerke AG, Marburg/Lahn) 25, 125-130 u. 157-165 (1975)

LEONHARDT, H., KRISCH, B.:

Elektronenmikroskopische Befunde an den inneren Liquorgrenzflächen.
In: Cerebrospinalflüssigkeit. D. DOMMASCH, H.G. MERTENS (ed.), Stuttgart, New York, G.Thieme-Verlag, 1980, 61-66

LIM, S.T., POTTS, D.G., DECK, M.D.F.:

Changes in the Ventricular Size During Fractional Pneumoencephalography.
In: Radiology 104, 585-592 (1972)

LÖFFLER, G.:

Citratcyclus.
In: Physiologische Chemie, H.A. HARPER, G. LÖFFLER, P.E. PETRIDES, L. WEISS (ed.), Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1975, 279-288

MACHETANZ, E., HABECK, D.:

Ist die Hypoxie des Zentralnervensystems ein ursächlicher Faktor der beta-Globulinvermehrung im Liquor?
In: Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift für die gesamte Neurologie 201, 418-425 (1961)

MANCINI, G., CARBONARA, A.O., HEREMANS, J.F.:

Immunochemical Quantitation of Antigens by Single Radial Immunodiffusion.
In: Immunochemistry 2, 235-254 (1965)

MATIAR, H.:

Die Erhöhung der beta-Globuline im Liquor.
In: Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 180, 191-215 (1960)

MEDVEDEV, Z.A.:

Aging and Longevity. New Approaches and New Perspectives.
In: Gerontologist 15, 196-201 (1975)

MEYER-RIENECKER, H.J.:

Immunologisch bedeutsame Zell- und Eiweißbefunde im Liquor bei neuroallergischen Erkrankungen.
In: Psychiat. Neurol. Med. Psychol. 24, 256-264 (1972)

NANDY, K.:

Brain-Reactive Antibodies in Mouse Serum as a Function of Age.
In: J. Geront. 27, 173-177 (1972)

NANDY, K.:

Brain-Reactive Antibodies in Serum of Aged Mice.
In: Progr. Brain Res, D.H. FORD (ed.), Amsterdam, London, New York, 40, 1973, 437-454

NANDY, K., FRITZ, R.B., THREATT, J.:

Specifity of Brain-Reactive Antibodies in Serum of Old Mice.
In: J. Gerontol. 30, 269-274 (1975)

NANDY, K.:

Significance of Brain-Reactive Antibodies in Serum of Aged Mice.
In: J. Gerontol. 30, 412-416 (1975)

OLDENDORF, W.H.:

Blood Brain Barrier to Lactate.
In: Europ. Neurol. 6, 49-55 (1972)

PROCKOP, L.D.:

Cerebrospinal Fluid Lactic Acid Clearance and Effect on Facilitated Diffusion of a Glucose Analogue.
In: Neurology 18, 189-196 (1968)

PRYCE, J.D., GANT, P.W., SAUL, K.J.:

Normal Concentrations of Lactate, Glucose and Protein in Cerebrospinal Fluid, and the Diagnostic Implications of Abnormal Concentrations.
In: Clin. Chem. 16, 562-565 (1970)

REIBER, H.:

Eine aktuelle Darstellung des Liquorprotein-Profils zur Differentialdiagnose von Schrankenfunktionsstörungen und entzündlichen Prozessen des Zentralnervensystems.
In: Aktuelle Neurologie 7, 127-134 (1980)

RON, M.A.:

Brain Damage in Chronic Alcoholism: a Neuropathological, Neuroradiological and Psychological Review.
In: Psychol. Med. 7, 103-112 (1977)

ROSKAMP, H.:

Zellzahlveränderungen bei fraktionierter Liquorentnahme während der Pneumencephalographie.
In: Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift für die gesamte Neurologie 201, 426-437 (1961)

RUSCAK, M., POGADY, J., HAGER, H.:

Der Liquor/Blut-Milchsäurequotient bei arteriosklerotischer Hirnerkrankung.
In: Deutsch. Med. Wschr. 96, 1755-1758 (1971)

SAVORY, J., HEINTGES, M.G.:

Cerebrospinal Fluid Levels of IgG, IgA and IgM in Neurologic Diseases.
In: Neurology 23, 953-958 (1973)

SCHIERSMANN, O.:

Einführung in die Encephalographie.
Leipzig, 1942

SCHLAG, G.:

Kann die Bestimmung der Lactate im Liquor eine Aussage über einen irreparablen zerebralen Funktionsverlust geben?
In: Die Bestimmung des Todeszeitpunktes, W. KRÖSL u. Mitarb. (ed.), Wien, Mandrich, 1973, 191-198

SCHLIEP, G., FELGENHAUER, K.:

Serum-CSF Protein Gradients, the Blood-CSF Barrier and the Local Immune Response.
In: Z. Neurol. 218, 77-96 (1978)

SCHMIDT, C., MATIAR, H.:

Das quantitative Verhältnis der Serum- und Liquorproteine.
In: Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 174, 443-459 (1956)

SCHMIDT, R.M.:

Liquorveränderungen bei hirnatrophischen Prozessen unter besonderer Berücksichtigung der Elektrophorese.
In: München. Med. Wschr. 104, 1713-1716 (1962)

SCHMIDT, R.M.:

Der Liquor cerebrospinalis.
Berlin, VEB Verlag Volk und Gesundheit, 1968, 511-513

SCHNABERTH, G.:

Aussagekraft von Verlaufsuntersuchungen des Säure-Basen-Haushaltes im Liquor cerebrospinalis beim zerebralen Insult.
In: Deutsch. Med. Wschr. 96, 2018-2019 (1971)

SEITZ, H.D.:

Liquorveränderungen beim schweren Schädel-Hirn-Trauma und ihre therapeutische Beeinflussung.
In: Fortschr. Med. 94, 2088-2094 (1976)

SIESJÖ, B.K., GRANHOLM, L., KJÄLLQUIST, A.:

Regulation of Lactate and Pyruvate Levels in the CSF.
In: Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.102 (1968)

SJAASTAD, O., LÖNNUM, A.:

Long-term Prognosis of Patients with Central Cerebral Ventricular Enlargement.
In: Acta Neurol. Scand. 42, 317-353 (1966)

THREATT, J., NANDY, K., FRITZ, R.:

Brain-Reactive Antibodies in Serum of Old Mice Demonstrated by Immunofluorescence.
In: J. Geront. 26, 316-323 (1971)

TOMLINSON, B.E., BLESSED, G., ROTH, M.:

Observations on the Brains of Non-Demented Old People.
In: J. Neurol. Sci. 7, 331-356 (1968)

TOMLINSON, B.E., BLESSED, G., ROTH, M.:

Observations on the Brains of Demented Old People.
In: J. Neurol. Sci. 11, 205-242 (1970)

VAN VAERENBERGH, P.J., DEMEESTER, G., LENSEN, J.:

Lactate in Cerebrospinal Fluid during Hyperventilation.
In: Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie 73, 738-747 (1965)

WEBER, E.:

Grundlagen der biologischen Statistik.
Jena, VEB Gustav Fischer-Verlag, 1972, S.652

WEISNER, B., SCHNEDLER, R., BERNHARDT, W.:

Immunglobuline A, G und M im lumbal entnommenen Liquor cerebrospinalis.
In: Nervenarzt 46, 532-538 (1975)

WEISNER, B.:

Proteine aus Ventrikel- und lumbalem Liquor.
In: Cerebrospinalflüssigkeit. D. DOMMASCH, H.G. MERTENS (ed.), Stuttgart, New York, G.Thieme-Verlag, 1980, 212-217

WIEDEMAYER,H.:

Das IgA im Liquor cerebrospinalis bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern.
Inaugural-Dissertation der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, 1979, 57-58

WRIGHT, E.A., SPINK, J.M.:

A Study of the Loss of Nerve Cells in the Central Nervous System in Relation to Age.
In: Brain Structure and Aging. E.A. WRIGHT, J.M. SPINK, W. ANDREW et al. (ed.), New York, MSS Information Corp., 1974

ZEH, W.:

Untersuchungen an hirnatrophischen Krankheitsbildern. Ein Beitrag zum Problem der nicht geläufigen hirnatrophischen Syndrome.
In: Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. 75, 310-368 (1955)

Herrn Professor Dr. H.W. Delank danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die hilfsbereite Beratung in allen Fragen der Planung, Durchführung und Abfassung der Arbeit.

Herrn Diplom-Mathematiker Bernd Jacobs danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei der Lösung statistischer Probleme.

L E B E N S L A U F

Name:	Berthold Hoberg
Geboren:	31.05.1953 in Siegen/Westfalen
Eltern:	Luise und Gotthardt Hoberg
Familienstand:	verheiratet
Schulausbildung:	April 1959 bis August 1959: Hellweg-Schule in Dortmund-Asseln, September 1959 bis März 1963: Bach-Schule in Dortmund-Wickede, April 1963 bis Juni 1971: Stadtgymnasium in Dortmund 05.06.1971 Abitur
Wehrdienst:	01.07.1971 bis 30.06.1973
Studium:	WS 73/74 bis SS 76: Fachrichtung Geologie an der Ruhr-Universität Bochum bis zum Vordiplom SS 76 bis SS 81: Fachrichtung Medizin an der Ruhr-Universität Bochum ärztliche Vorprüfung: 31.08.1977 ärztliche Prüfung, 1.Abschnitt: 31.08.1978 ärztliche Prüfung, 2.Abschnitt: 22.08.1980 ärztliche Prüfung, 3.Abschnitt: 16.10.1981 nach absolvierter Ausbildung im praktischen Jahr im WS 80/81 im ev. Krankenhaus, Herne, neurologische Abteilung sowie im Josefs-Hospital, Bo-Linden, Innere und chirurgische Abteilung
Erteilung der Approbation als Arzt:	30.10.1981

Seit dem 1.November 1981 bin ich als Assistenzarzt an der neurologischen Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum in den Krankenanstalten "Bergmannsheil" tätig.